

Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina



**ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA
MEDIANTE ELASTOGRAFÍA (FibroScan®) EN PACIENTES CON
HEPATITIS CRÓNICA C SOMETIDOS A TRATAMIENTO
ANTIVIRAL COMBINADO**

TESIS DOCTORAL

Presentada por el licenciado en Medicina D. Jorge Mendoza Jiménez-Ridruejo,
para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de
Madrid

Directores: Prof. Dr. D. Ricardo Moreno Otero y Dra. D^a. María Trapero
Marugán

Madrid, 2010

*Well now I'm no hero, that's understood
All the redemption I can offer, girl, is beneath this dirty hood
With a chance to make it good somehow
Hey what else can we do now?
Except roll down the window and let the wind blow back your hair
Well the night's bustin' open, these two lanes will take us anywhere
We got one last chance to make it real
To trade in these wings on some wheels
Climb in back, heaven's waiting down on the tracks*

"Thunder Road", Bruce Springsteen

Agradecimientos

A mi madre, con su esfuerzo, amor y trabajo ha hecho todo esto posible.

A Amelia, por su amor, por aceptar acompañarme en el viaje y por su aliento constante

Al pequeño que está a punto de llegar.

Al Dr. Moreno Otero, por confiar y creer en mí y darme la oportunidad de llegar hasta aquí.

A la Dra. Trapero Marugán por ser tan buena directora de tesis como compañera y amiga.

A todos los compañeros del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa, que tanto me enseñan a diario. En especial al Dr. Moreno Monteagudo que me ha enseñado que se puede ser un gran médico y mejor persona.

A todos los residentes presentes, pasados y futuros, por demostrar día a día que son el mejor grupo de personas con los que uno se puede enfrentar al trabajo diario

A D. Alfonso Casado de Dynamic Solutions que me dio el último impulso y siempre le estaré agradecido.

A César y Gema, a Félix y Virginia, a Iván y Mariajo, a Iñaki y Susana, a Jose María, a Pedro, a Ramón, María y Jorgito, a Raúl y Silvia, a Ramón y Elena, a Ricardo y Bea, a Alejandra, Elena, Guadalupe y Diana. Amigos y amigas, que me han acompañado desde hace tanto tiempo, que me han apoyado y me han dado ánimos y con los que tanto he compartido y tanto me queda por compartir.

A toda mi familia por estar siempre junto a mí.

Y a los que no han podido verlo pero sin los cuales yo no estaría aquí, mis abuelos y la tía Carmen.

Gracias

ABREVIATURAS

α_2 -M: alfa-2 macroglobulina, A1

AAR: razón AST/ALT

ADN: ácido desoxirribonucleico

AH: ácido hialurónico

AINE: antiinflamatorio no esteroideo

Alb: albúmina

ANOVA: análisis de la varianza

Apo A1: apolipoproteína

APRI: aspartate transaminase to platelet ratio index

ARN: ácido ribonucleico

AUROC: área bajo la curva ROC

Bb: bilirrubina

BbT: bilirrubina total

CBP: cirrosis biliar primaria

CEP: colangitis esclerosante primaria

CHC: carcinoma hepatocelular

DM: diabetes mellitus

DS: desviación estándar

E: especificidad

Eco: ecografía abdominal

EE.UU.: estados unidos

EH: elastografía hepática

FA: fosfatasa alcalina

FPI: fibrosis probability index

gammaGT: gamma glutamil transpeptidasa

GOT: gutamico-oxalacético transaminasa

GPT: glutámico pirúvico transaminasa

GUCI: goteborg university cirrosis index

HAI: histological activity index

Hb: hemoglobina

HCB: hepatitis crónica B

HCC: hepatitis crónica C

HGNA: hígado graso no alcohólico

HLA I y II: antígeno mayor de histocompatibilidad I y II

HOMA-IR: “homeostasis model assesment of insulin resistance

HTA: hipertensión arterial

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

IFN: interferon

Ig G/M/A: inmunoglobulinas G/M/A

IL: interleucina

IMC: índice de masa corporal

IQR: índice intercuartílico

IQR/M: relación IQR y mediana de elasticidad

KDa: kilodaltons

KPa: kilopascales

MEC: matriz extracelular

MMP: metaloproteasas

OR: odds ratio

ROC: receiver operating characteristics curve

RFT: respuesta al final del tratamiento

RMN: resonancia magnética nuclear

RVR: respuesta virológica rápida

RVS: respuesta virológica sostenida

PAAF: punción aspiración con aguja fina

PEG: polietilenglicol

PEG-IFN: interferón pegilado

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

Plaq: plaquetas

Riba: Ribavirina

S: sensibilidad

TC: tomografía computerizada

TGF- β : Factor transformante del crecimiento

TNF: factor de necrosis tumoral

TIMP: inhibidor tisular de metaloproteasas

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

ÍNDICE

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.	INTRODUCCIÓN	29
1.1	Epidemiología de la infección por el VHC	29
1.2	Fibrosis hepática.....	32
1.2.1	Mecanismos de progresión de la fibrosis: fibrogénesis	32
1.2.2	Resolución de la fibrosis hepática. Degradación de la MEC ...	35
1.3	El tratamiento de la hepatitis crónica C y su influencia sobre la fibrosis	37
1.3.1	Efecto del retratamiento y del tratamiento de mantenimiento sobre la fibrosis en pacientes con HCC	48
1.3.1.1	Retratamiento en pacientes no respondedores.....	49
1.3.1.2	Tratamiento de mantenimiento	50
1.4	Métodos de evaluación de la fibrosis hepática.....	51
1.4.1	La biopsia hepática	51
1.4.1.1	Métodos de estadificación de la biopsia hepática	57
1.4.1.2	Fuentes de variabilidad en la biopsia hepática	62
1.4.2	Métodos no invasivos de evaluación de la fibrosis hepática ...	64
1.4.2.1	Pruebas de función hepática	65
1.4.2.2	Marcadores serológicos	65
1.4.2.2.1	Marcadores directos	65
1.4.2.2.2	Marcadores indirectos	69
1.4.2.3	Métodos físicos	72
1.4.2.3.1	Ecografía, TC y RMN	72
1.4.3	Elastografía hepática.....	73

1.4.3.1	La técnica	75
1.4.3.2	EH en la hepatitis crónica C	80
1.4.3.3	Otras aplicaciones de la EH	90
1.4.3.3.1	EH e hipertensión portal y otras hepatopatías crónicas	90
1.4.4	Limitaciones	91
1.4.5	Metanálisis	91
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	97
2.1	Hipótesis	97
2.2	Objetivos	98
3.	PACIENTES Y MÉTODOS	101
3.1	Diseño del estudio	101
3.1.1	Tipo de diseño	101
3.1.2	Ámbito y periodo del estudio	101
3.1.3	Selección de la población a estudio	101
3.1.3.1	Criterios de inclusión:	101
3.1.3.2	Criterios de exclusión:	102
3.2	Variables analizadas:	102
3.2.1	Variables demográficas:	102
3.2.2	Determinaciones de laboratorio:	103
3.2.3	Variables relacionadas con la hepatitis crónica C	103
3.2.4	Variables relacionadas con el tratamiento antiviral combinado recibido	104
3.2.5	Categorización de variables cuantitativas	104
3.3	Estudio histológico hepático	105

3.4	Medición de la elastografía hepática.....	105
3.4.1	Elección de los puntos de corte de la EH para los diferentes estadios de fibrosis	106
3.5	Evaluación de la seguridad y aceptación de la prueba	107
3.6	Estudio estadístico.....	107
3.6.1	Estudio descriptivo	107
3.6.2	Factores asociados a la fibrosis hepática (evaluada mediante EH) tras el tratamiento antiviral.....	108
3.6.3	Valoración de la evolución de la fibrosis hepática tras el tratamiento antiviral combinado.	109
3.6.4	Progresión de la fibrosis hepática durante el seguimiento. Curvas de supervivencia.....	109
3.7	Consideraciones éticas y legales.....	109
4.	RESULTADOS	113
4.1	Estudio descriptivo.....	113
4.1.1	Características generales de la población.....	113
4.1.2	Características histológicas iniciales	116
4.1.3	Tratamiento antiviral combinado y respuestas obtenidas.....	118
4.1.4	Fibrosis hepática tras el tratamiento antiviral combinado. Evaluación mediante EH.....	120
4.2	Factores asociados a la fibrosis hepática (evaluada mediante EH) tras el tratamiento antiviral	121
4.2.1	Variables cualitativas.....	122
4.2.2	Variables cuantitativas	125
4.2.3	Regresión lineal. Estudio multivariante	126

4.3	Valoración de la evolución de la fibrosis hepática tras el tratamiento antiviral combinado.....	129
4.3.1	Evolución general.....	129
4.3.2	Análisis estratificado.....	131
4.3.2.1	Características demográficas y clínicas basales	131
4.3.2.2	Características del tratamiento antiviral.....	132
4.3.2.3	Características virológicas, bioquímicas y hematológicas basales	133
4.3.3	Valoración de las diferencias en la evolución de la fibrosis hepática. “Test” de Wilcoxon	134
4.3.4	Estudio de regresión logística. Estudio multivariante	137
4.3.4.1	Mejoría de la fibrosis hepática.....	137
4.3.4.2	Mejoría/estabilización de la fibrosis hepática	138
4.4	Progresión de la fibrosis hepática durante el seguimiento. Curvas de supervivencia.....	139
4.4.1	Evolución general de la fibrosis.....	139
4.4.2	Análisis estratificado mediante curvas de supervivencia de la evolución de la fibrosis hepática.	141
4.4.2.1	Características demográficas y clínicas basales	142
4.4.2.2	Características del tratamiento antiviral.....	142
4.4.2.3	Características virológicas, bioquímicas y hematológicas	143
4.5	Seguridad y aceptación de la EH en pacientes con hepatopatía crónica por VHC	144
5.	DISCUSIÓN.....	147

6.	CONCLUSIONES	165
7.	ANEXO 1 (tablas y figuras)	169
7.1	Valoración de la evolución de la fibrosis hepática tras el tratamiento antiviral combinado.....	169
7.1.1	Características demográficas y clínicas basales	169
7.1.1.1	Edad	169
7.1.1.2	Sexo	171
7.1.1.3	IMC.....	173
7.1.1.4	Consumo de tabaco	174
7.1.1.5	Genotipo viral	175
7.1.1.6	Actividad necroinflamatoria en la biopsia	176
7.1.2	Características del tratamiento antiviral combinado	177
7.1.2.1	Tipo de tratamiento antiviral	177
7.1.2.2	Subtipo de tratamiento antiviral	179
7.1.2.3	Tipo de respuesta al tratamiento antiviral.....	180
7.1.2.4	Tiempo de tratamiento.....	184
7.1.2.5	Retratamiento.....	185
7.1.2.6	Tipo de tratamiento previo.....	188
7.1.3	Características virológicas, bioquímicas y hematológicas basales	189
7.1.3.1	Viremia basal.....	189
7.1.3.2	Bioquímica basal	190
7.1.3.3	Hematología basal.....	193
7.2	Progresión de la fibrosis hepática durante el seguimiento. Curvas de supervivencia.....	195

7.2.1	Características demográficas y clínicas basales	195
7.2.2	Características del tratamiento antiviral	200
7.2.3	Características virológicas, bioquímicas y hematológicas.....	211
8.	Bibliografía	221
9.	Anexo 2. Publicaciones relacionadas	245
9.1	Artículos en revistas.....	245
9.2	Comunicaciones a congresos	246
9.2.1	Comunicaciones Orales	246
9.2.2	Comunicaciones en formato poster	246

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia de la infección por VHC.....	30
Figura 2. Proceso de fibrogénesis y citocinas implicadas	33
Figura 3. Arquitectura sinusoidal.....	34
Figura 4. Efecto del IFN en monoterapia sobre la fibrosis hepática y el “ <i>Histological activity index</i> ” ⁴	41
Figura 5. Efecto del tratamiento combinado IFN+Ribavirina vs. IFN en función del resultado de la biopsia inicial y la duración del tratamiento.....	43
Figura 6. Efecto de la duración del tratamiento (IFN vs. IFN+Ribavirina) sobre la regresión de la fibrosis en pacientes con fibrosis significativa (F2/F3/F4) al inicio del tratamiento.....	44
Figura 7. Efecto del tratamiento sobre la fibrosis hepática según el tipo de respuesta virológica	45
Figura 8. Efecto de los distintos regímenes de tratamiento de la hepatopatía crónica por VHC sobre la fibrosis hepática.	47
Figura 9: Ejemplo de error muestral en la biopsia hepática.	63
Figura 10. Porcentaje de pacientes adecuadamente clasificados como fibrosis significativa ($F \geq 2$) según diferentes test de valoración de la fibrosis hepática.	72
Figura 11. Sonda de elastografía hepática.....	75
Figura 12. Sistema FibroScan [®] (Echosens, Paris, Francia)	76
Figura 13. Volumen explorado por elastografía hepática	78
Figura 14. Posición del paciente y del operador durante la realización de la exploración.....	79
Figura 15. Imágenes de estudio histológico hepático.....	117

Figura 16. Características histológicas iniciales. Grado de actividad inflamatoria y estadio de fibrosis.....	118
Figura 17. Respuesta al tratamiento antiviral.	119
Figura 18. Fibrosis hepática post-tratamiento (evaluada con elastografía hepática).....	121
Figura 19. Evolución general de la fibrosis tras el tratamiento antiviral.....	130
Figura 20. Curvas de supervivencia para la mejoría de la fibrosis hepática...	140
Figura 21. Curvas de supervivencia para la mejoría/estabilización de la fibrosis hepática.....	141

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Prevalencia estimada de infección por VHC. Resumen de los estudios publicados	30
Tabla 2. Distintos tipos de metaloproteasas según su sustrato.....	36
Tabla 3: Indicaciones de la biopsia hepática	53
Tabla 4: Contraindicaciones absolutas y relativas de la biopsia hepática percutánea	54
Tabla 5. Indicaciones de la biopsia hepática transyugular	56
Tabla 6. Indicaciones y contraindicaciones de la biopsia hepática laparoscópica.	56
Tabla 7. Histological activity index (HAI)	58
Tabla 8. HAI modificado.	60
Tabla 9. Escala de Scheuer para hepatopatía crónica.....	61
Tabla 10. Sistema METAVIR.....	62
Tabla 11. Marcadores directos de fibrosis hepática.	66
Tabla 12. Efectividad diagnóstica de los marcadores no invasivos (directos e indirectos) en la detección de fibrosis significativa (METAVIR $F \geq 2$).....	68
Tabla 13. Marcadores indirectos de fibrosis hepática.	69
Tabla 14. Efectividad diagnóstica de los marcadores no invasivos (directos e indirectos) en la detección de cirrosis (METAVIR $F=4$).....	71
Tabla 15. Resultados de Elastografía hepática frente a biopsia.....	83
Tabla 16. Resultados del AUROC, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo según los distintos puntos de corte.....	85
Tabla 17. Resultados de AUROC y puntos de corte para el diagnóstico de fibrosis significativa y cirrosis.	92

Tabla 18. Valores de referencia de las variables de laboratorio analizadas...	103
Tabla 19. Categorización de variables cuantitativas	104
Tabla 20. Puntos de corte para los diferentes estadios de fibrosis según el sistema METAVIR	107
Tabla 21. Características basales de la población. En todos los pacientes y según la respuesta al tratamiento (comparativa RVS vs. recidivantes vs. no respondedores).	114
Tabla 22. Características analíticas basales de la población. En todos los pacientes y según la respuesta al tratamiento (comparativa RVS vs. recidivantes vs. no respondedores).....	115
Tabla 23. Características analíticas antes, durante y después (mes 0, 3, 6, 12 y 18) del tratamiento antiviral	116
Tabla 24. Resultados de EH para las diferentes variables cualitativas analizadas	123
Tabla 25. Test de Bonferroni. Fibrosis inicial biopsia.	124
Tabla 26. Test de Bonferroni. Tipo de respuesta al tratamiento.....	124
Tabla 27. Correlación (tau- β de Kendall) EH frente a variables cuantitativas. Variables que alcanzaron significación estadística.	126
Tabla 28. Estudio de regresión lineal.	128
Tabla 29. Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia / Fibrosis EH.....	130
Tabla 30. Test de Wilcoxon. Valoración de la evolución de la fibrosis hepática. Características basales	135
Tabla 31. Test de Wilcoxon. Valoración de la evolución de la fibrosis hepática. Características del tratamiento y de la respuesta al mismo.	136
Tabla 32. Resultados de la regresión logística binaria	137

Tabla 33. Resultados de la regresión logística binaria.....	138
Tabla 34. Medianas de supervivencia para los pacientes en función del genotipo viral y de la actividad necroinflamatoria en la biopsia.....	142
Tabla 35. Medianas de supervivencia para los pacientes en función de la respuesta al tratamiento, presencia de retratamiento y tipo de tratamiento previo.	143
Tabla 36. Medianas de supervivencia para los pacientes en función de las cifras de bilirrubina y colesterol basales.....	144
Tabla 37. Resultados de EH en función del estadio de fibrosis inicial en la biopsia hepática	154
Tabla 38. Figura 38: Edad \leq 60 años	169
Tabla 39. Figura 39: Edad $>$ 60 años	170
Tabla 40. Figura 40: Hombres.....	171
Tabla 41. Figura 41: Mujeres.....	172
Tabla 42: Pacientes con IMC normal ($IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$).....	173
Tabla 43: Pacientes con sobrepeso u obesidad ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$)	174
Tabla 44: No fumadores.....	174
Tabla 45: Fumadores	174
Tabla 46. Figura 46: Genotipo 1	175
Tabla 47. Figura 47: Genotipo no 1.....	176
Tabla 48: Actividad leve (METAVIR A0-A1)	176
Tabla 49: Actividad moderada-grave (METAVIR A2-A3)	176
Tabla 50. Figura 50: PEG-IFN más ribavirina.....	177
Tabla 51. Figura 51: IFN más ribavirina	178
Tabla 52: IFN más ribavirina	179

Tabla 53: PEG-IFN α 2a más ribavirina.....	179
Tabla 54: PEG-IFN α 2b.....	179
Tabla 55. Figura 55: Respuesta virológica sostenida (RVS)	180
Tabla 56. Figura 56: Recidiva.....	181
Tabla 57. Figura 57: No respuesta.....	182
Tabla 58. Respuesta virológica rápida	183
Tabla 59: Respuesta en el 6º mes de tratamiento.....	183
Tabla 60: Respuesta al final del tratamiento	183
Tabla 61: Respuesta bioquímica	184
Tabla 62: Respuesta bioquímica en pacientes no respondedores.....	184
Tabla 63: 48 semanas de tratamiento	185
Tabla 64: Menos de 48 semanas de tratamiento	185
Tabla 65. Figura 65: Pacientes retratados	186
Tabla 66. Figura 66: Pacientes no retratados	187
Tabla 67: Pacientes no respondedores o recidivantes y retratados.....	188
Tabla 68: Pacientes tratados con IFN en monoterapia	188
Tabla 69: Pacientes tratados con IFN más ribavirina	188
Tabla 70: Pacientes tratados con PEG-IFN más ribavirina	189
Tabla 71: Pacientes tratados con IFN en monoterapia e IFN más ribavirina .	189
Tabla 72: Viremia basal baja (≤ 600.000 UI/mL)	189
Tabla 73: Viremia basal alta (> 600.000 UI/mL)	190
Tabla 74: GOT basal normal	190
Tabla 75: GOT basal elevada.....	190
Tabla 76: GPT basal normal.....	191
Tabla 77: GPT basal elevada.....	191

Tabla 78: GammaGT basal normal	191
Tabla 79: GammaGT basal elevada.....	192
Tabla 80: Bilirrubina basal normal	192
Tabla 81: Bilirrubina basal elevada	192
Tabla 82: Colesterol basal normal.....	193
Tabla 83: Colesterol basal elevado	193
Tabla 84: Plaquetas basales normales	193
Tabla 85: Plaquetas basales disminuidas	194
Tabla 86. Figura 86: Edad.....	195
Tabla 87. Figura 87: Sexo	196
Tabla 88. Figura 88: IMC.....	197
Tabla 89. Figura 89: Genotipo viral	198
Tabla 90. Figura 90: Actividad necroinflamatoria	199
Tabla 91. Figura 91: Tipo de tratamiento antiviral	200
Tabla 92. Figura 92: Subtipo de tratamiento	202
Tabla 93. Figura 93: Tiempo de tratamiento.....	204
Tabla 94. Figura 94: Tipo de respuesta al tratamiento	205
Tabla 95. Figura 95: Respuesta bioquímica.....	206
Tabla 96. Figura 96: Respuesta bioquímica en pacientes no respondedores	207
Tabla 97. Figura 97: Tratamiento previo (retratamiento)	208
Tabla 98. Figura 98: Tipo de tratamiento previo.....	209
Tabla 99. Figura 99: Viremia basal (mayor/menor de 600.000 UI/L).....	211
Tabla 100. Figura 100: GOT basal	212
Tabla 101. Figura 101: GPT basal	213
Tabla 102. Figura 102: GammaGT basal	214

Tabla 103. Figura 103: Bilirrubina total basal	215
Tabla 104. Figura 104: Colesterol basal.....	216
Tabla 105. Figura 105: Plaquetas basales	217

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es un importante problema de Salud Pública. Se estima que el VHC infecta a 170 millones de personas en todo el mundo, lo que se considera 5 veces más que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1)¹. La mayor parte de las personas portadoras del VHC van a desarrollar una infección crónica, con un deterioro progresivo de la función hepática que les va a conducir en última instancia al fallo hepático secundario a cirrosis o hepatocarcinoma (CHC), habiéndose convertido en la actualidad en una de las principales causas de trasplante hepático.

1.1 Epidemiología de la infección por el VHC

La prevalencia de la infección por VHC varía de unos países a otros. Así el país con un mayor número de infecciones es Egipto (prevalencia de anticuerpos frente al VHC del 6-28% (media: 22%)), probablemente por el uso de tratamientos para la infección por esquistosoma por vía parenteral. Por otra parte, en los Estados Unidos se calcula que el 1,8% de la población presenta anticuerpos frente al VHC. De estos, 3 de cada 4 pacientes seropositivos van a presentar viremia, lo que eleva a 2,7 millones de personas infectadas por el VHC.¹.

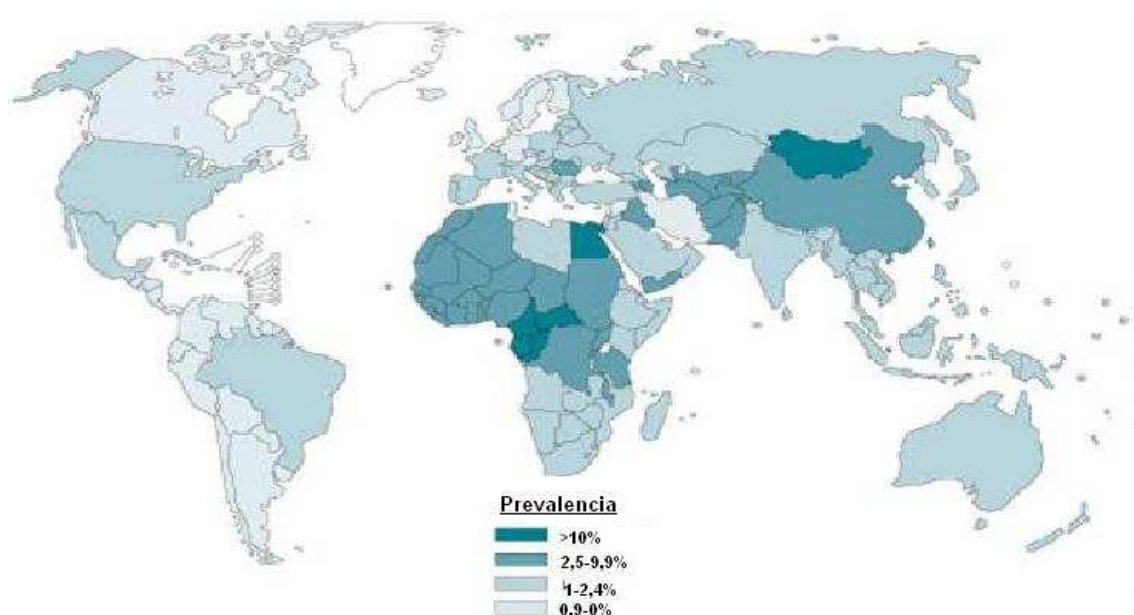


Figura 1. Prevalencia de la infección por VHC.

No se dispone de datos globales de la prevalencia de la infección en nuestro país, si bien existen diversos estudios realizados en distintas comunidades autónomas y poblaciones, estimándose de todos ellos una prevalencia media alrededor del 2%, similar a la de otros países del entorno (ver tabla 1 y figura 1)²⁻⁶. La tasa de mortalidad asociada a la infección crónica por VHC es la más alta de las de origen hepático^{7, 8}

Zona	Población	Prevalencia	Autor	Año
Madrid	Inmigrante	8,8%	López-Vélez R	2003
Cataluña	Población general (2154)	2,64%	Sola R	2002
Galicia	Población general (1170)	1,6%	Riestra S	2001
Zamora	Población general (675)	0,74%	Chileno M.M.	2001
Alicante	Toxicómanos (832)	82%	Esteban R	1997
La Rioja	Urbana (890)	2%	Sacristán B	1996
Murcia	Población general (2203)	1%	García-Fulgueira A	1996
España	Estimada	± 2%		

Tabla 1. Prevalencia estimada de infección por VHC. Resumen de los estudios publicados²⁻⁶.

Las principales causas de la infección son el uso de drogas por vía parenteral y el haber recibido transfusiones antes de 1990, sin embargo existen casos en los que resulta imposible determinar la causa de transmisión del virus⁸. La pobreza, la promiscuidad sexual, un bajo nivel de estudios o pacientes divorciados o separados se han asociado a una mayor tasa de infección, sin que se haya podido encontrar una explicación a estas asociaciones. La transmisión materno-fetal es rara pero puede ocurrir, especialmente en el caso de que se presente junto con infección por el VIH-1. La transmisión sexual por el contrario es poco efectiva, si bien se desconoce si es debido a una baja concentración del virus en fluidos genitales o por la ausencia de un blanco adecuado en el tracto genital. Al igual que en el caso de la transmisión materno-fetal, la coinfección por VIH-1 aumenta el riesgo de transmisión sexual del VHC⁹. Se ha recuperado virus en la saliva de pacientes con VHC, pero no se ha demostrado transmisión por esta vía. Por último, existen datos de transmisión nosocomial paciente-paciente durante cirugía, diálisis y procedimientos como la colonoscopia¹.

La transfusión sanguínea ha sido considerada una de las causas más importantes de infección en los países desarrollados, si bien, el desarrollo de métodos de "screening" a partir de 1990-1992, ha disminuido drásticamente el riesgo de transmisión. Se estima que en EE.UU el riesgo es menor de 1 de cada 103.000 pacientes transfundidos; esto representa una transmisión prácticamente dos veces menor que la debida al virus de la hepatitis B (VHB) (1 de cada 63.000) y cerca de 5 veces menor que la del VIH-1 (1 de cada 493.000). En la actualidad los nuevos métodos de "screening" basados en el

análisis de “pools” por PCR han contribuido a disminuir aún más estas tasas^{10, 11,12}.

1.2 Fibrosis hepática

1.2.1 Mecanismos de progresión de la fibrosis: fibrogénesis

La fibrosis es la complicación más importante en la infección crónica por el VHC y la responsable última en términos de morbi-mortalidad. La cirrosis es la fase final en la evolución de la fibrosis, produciendo una alteración en la morfología y en la función hepática. Las manifestaciones clínicas de la cirrosis varían ampliamente, desde la ausencia de síntomas hasta el fallo hepático. Esta variabilidad va a verse influenciada tanto por la naturaleza como por la gravedad del daño hepático, así como por la extensión de la fibrosis¹³. La prevalencia de cirrosis en EE.UU. se estima en 360 casos por 100.000 habitantes, un total de 900.000 pacientes, la gran mayoría de los cuales van a ser secundarios a hepatopatías virales o alcohólicas^{14, 15}. Además, la cirrosis es considerada la principal causa de muerte entre las enfermedades hepatobiliares y digestivas, calculándose que se producen aproximadamente 30.000 muertes al año debido a esta causa¹⁵.

La fibrosis consiste en el depósito de componentes de la matriz extracelular (MEC) en el parénquima hepático, resultado de un proceso dinámico (que incluye tanto la formación de MEC, fibrogénesis, como su degradación) en el que se produce la transcripción de diferentes genes y la síntesis y degradación de diferentes componentes de la MEC.

La fibrosis hepática es, por tanto, el resultado de la respuesta reparadora del hígado a un daño repetido¹³. En el caso de un daño agudo, las células del

parénquima hepático van a regenerar y sustituir a las células apoptóticas, produciendo una respuesta inflamatoria y un depósito limitado de MEC. Ahora bien, si el daño se perpetúa, la regeneración hepática comienza a fallar, sustituyéndose los hepatocitos dañados por MEC incluyendo colágeno fibrilar. La distribución de este material fibrilar va a depender del tipo de daño hepático; así, en el caso de las hepatitis virales o los trastornos colestásicos crónicos, este depósito se localiza principalmente alrededor de tractos portales. En el caso del daño producido por alcohol, el acúmulo se produce principalmente en las áreas pericentral y perisinusoidal¹⁷.

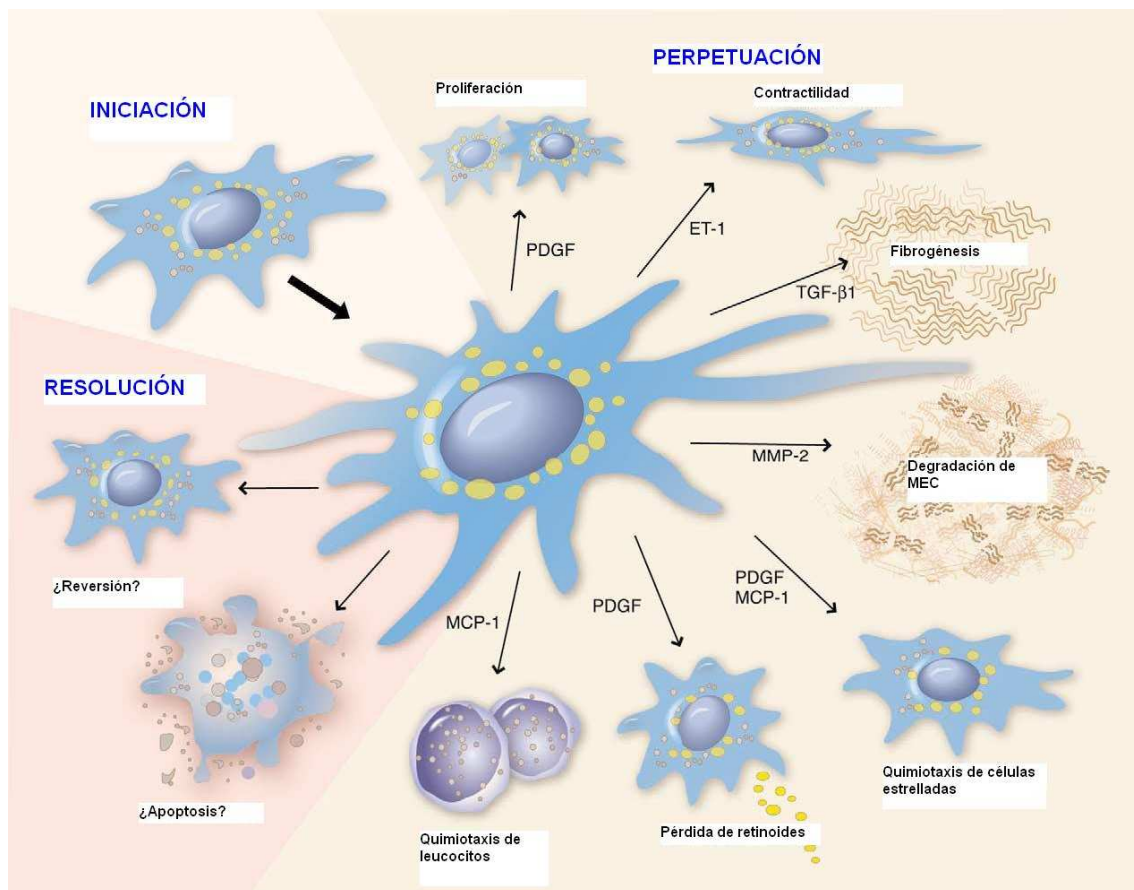


Figura 2. Proceso de fibrogenesis y citocinas implicadas. Adaptado de Friedman SL¹³

La fibrosis hepática se asocia a anomalías cuantitativas y cualitativas de la MEC. En estados avanzados se encuentra hasta 6 veces más MEC de lo

normal, incluyendo distintos tipos de colágeno (tipo I, III y IV), fibronectina, laminina, ácido hialurónico y proteoglicanos. Esta acumulación es el resultado de una síntesis aumentada, pero también de una degradación disminuida, provocada principalmente por una expresión incrementada de los inhibidores específicos de las metaloproteasas (TIMPs)¹⁷ (figura 2).

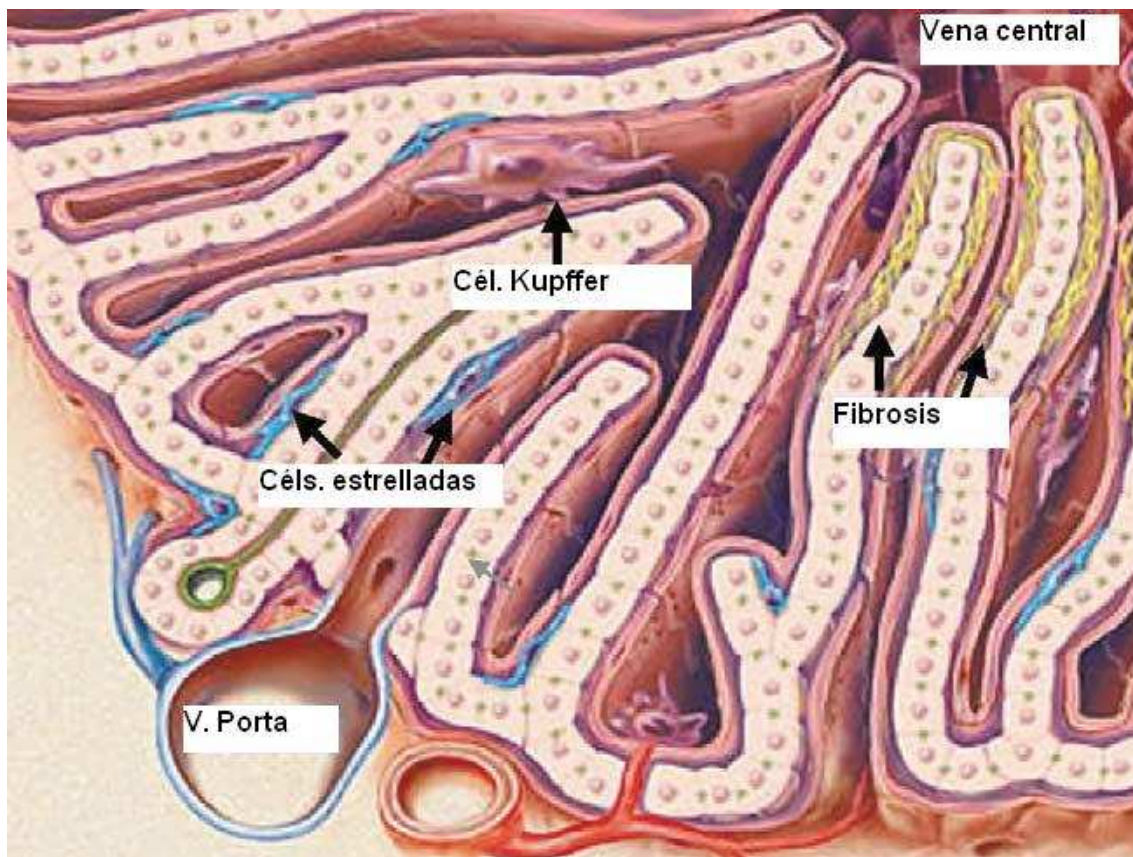


Figura 3. Arquitectura sinusoidal. Adaptado de Friedman SL¹³

La célula principal en este proceso es la célula estrellada hepática. En el hígado sano, las células estrelladas se localizan en el espacio de Disse (figura 3). Tras un daño hepático mantenido, las células estrelladas son activadas y se diferencian en miofibroblastos, adquiriendo propiedades contráctiles, proinflamatorias y fibrogénicas¹⁸. La célula estrellada activada va a migrar y se

va a producir un acúmulo de MEC en aquellas zonas de reparación tisular y regulando la degradación de la misma.

1.2.2 Resolución de la fibrosis hepática. Degradación de la MEC

En estudios experimentales se ha podido comprobar que el número de células estrelladas activadas decrece mientras la integridad estructural es restituida. Existen al menos dos explicaciones para este fenómeno: bien por una reversión de su estado activado o bien por la apoptosis selectiva de las células en estado activo¹³.

Reversión: En la actualidad se sabe que las células estrelladas pueden revertir su estado activado in vitro, pero no se conoce si este mismo proceso puede producirse in vivo.

Apoptosis: Las células estrelladas van a expresar diferentes receptores y ligandos, como el Fas, que conducirán a la apoptosis. De igual manera, la MEC va a proporcionar diferentes moléculas que a su vez van a regular la supervivencia de estas células^{13, 19}. Recientemente se ha demostrado la reversibilidad de la fibrosis a través de la inducción de la apoptosis, mediante giotoxina (una toxina fúngica) en cultivos de células estrelladas, lo que convierte a la apoptosis en un claro blanco para distintas estrategias de tratamiento antifibrogénico²⁰.

A grandes rasgos existen dos tipos de degradación de la MEC. La primera provoca una alteración de la matriz de baja densidad del parénquima normal (es lo que se denomina degradación patológica), que va a causar un empeoramiento en el desarrollo de la enfermedad. El segundo es una degradación del exceso de tejido cicatricial, lo que va a contribuir a restaurar la arquitectura del parénquima enfermo.

Existe una gran familia de metaloproteasas (MMP) implicadas en estos fenómenos de degradación. Las MMP son enzimas dependientes de calcio, que van a degradar específicamente tanto colágeno como sustratos no colágenos. Se clasifican en cinco categorías en función de su sustrato (ver tabla 2). Estas proteínas son reguladas a distintos niveles; así, las MMP inactivas pueden activarse mediante proteólisis o inhibirse mediante la unión a sus inhibidores específicos [inhibidores específicos de metaloproteasas (TIMPs)], con los que se combinan en proporciones específicas. De forma que la actividad collagenasa va estar determinada por las cantidades relativas de MMP y de sus inhibidores²¹.

METALOPROTEASAS				
Colagenasas intersticiales	Gelatinasas	Estromielasas	Tipo membrana	Metaloelastasa
MMP-1	MMP-2	MMP-3	MMP-14	MMP-12
MMP-8	MMP-9	MMP-7	MMP-15	
MMP-13		MMP-10	MMP-16	
		MMP-11	MMP-17	
			MMP-24	
			MMP-25	

Tabla 2. Distintos tipos de metaloproteasas según su sustrato.

La degradación “patológica” de la membrana basal va a producirse por la acción de al menos cuatro enzimas: MMP-2 y MMP-9 que van a degradar el colágeno tipo IV; MMP2 y estromelisin-1 que van a degradar proteoglicanos y glicoproteínas. Este mismo mecanismo de destrucción de la membrana basal va a ser utilizado en la invasión tumoral y en la desmoplasia²¹.

El fallo en la degradación de la fibrosis cicatricial va a ser el principal responsable de la progresión hacia cirrosis. La MMP-1 es la collagenasa que va a degradar el colágeno tipo I, el cual es el componente principal en la fibrosis

hepática. Una progresión acelerada se ha visto asociada a incrementos en las concentraciones de TIMP-1 y TIMP-2, disminuyendo la actividad proteasa y aumentando, por consiguiente, la síntesis. Las células estrelladas van a ser el origen principal de estos inhibidores, creyéndose que una expresión mantenida de TIMP-1 constituiría una de las principales causas de la progresión de la fibrosis^{22, 23}.

1.3 El tratamiento de la hepatitis crónica C y su influencia sobre la fibrosis

En el caso de la hepatopatía crónica por el VHC, el tratamiento eficaz de la infección y la erradicación del virus va a ser la condición necesaria para la curación de la enfermedad y, eventualmente, para la inhibición y potencial recuperación de la fibrosis hepática.

En estudios previos se ha demostrado que el tratamiento con Interferón (IFN) o Interferón Pegilado alfa en monoterapia (PEG-IFN), o en combinación con ribavirina van a conducir a un aclaramiento del ARN viral. Además, van a presentar un efecto antifibrogénico e inmunomodulador de forma independiente a su actividad antiviral, lo que servirá de beneficio incluso a aquellos pacientes que no alcancen una respuesta virológica sostenida (RVS).

El Interferón fue descubierto en 1957 por Isaacs, al incubar virus de la *influenza* en membranas de pollo, observando las características antivirales de las mismas. Los interferones son proteínas o glicoproteínas, que distintos tipos celulares producen en respuesta a diferentes estímulos y en especial a infecciones virales. Los interferones naturales tienen un importante papel en la respuesta a las infecciones virales, como mediadores de la respuesta viral inespecífica, así como estimuladores de la respuesta inmune general. También

poseen unas propiedades antiproliferativas y antifibrogénicas. En el tratamiento de la infección por VHC se ha utilizado el IFN-alfa, tanto la molécula recombinante, como la pegilada, desarrollada en los últimos años, mejorando mediante este proceso la cinética del fármaco. La pegilación consiste en la unión de una molécula de polietilenglicol (PEG) al fármaco, en este caso el IFN-alfa. Esta unión persigue disminuir su aclaramiento y así conseguir niveles más estables y prolongar su permanencia tras la administración. En la actualidad están disponibles dos interferones pegilados, el PEG-IFN α -2a de 40 kDa y el PEG-IFN α -2b de 12 kDa, sin que hasta el momento se hayan demostrado diferencias en su efectividad.

En cuanto a la ribavirina, es un análogo sintético de la guanosina, sintetizado por primera vez en 1970, con un mecanismo de acción no bien conocido. La ribavirina no tiene efecto antiviral propio frente al VHC y no es eficaz en monoterapia, sin embargo su asociación al IFN-alfa aumenta las tasas de RVS, disminuyendo principalmente el número de recidivas. La ribavirina tiene un efecto sinérgico con el IFN-alfa. Parece que presenta una leve acción sobre la replicación viral y es un mutágeno del VHC.

El tratamiento de la infección por VHC con estos fármacos va a conseguir la curación de la misma, previa eliminación del virus. Desde sus inicios con el IFN en monoterapia hasta la actualidad con los tratamientos combinados con PEG-IFN y ribavirina, las tasas de RVS han ido en aumento progresivamente. Al negativizar el VHC se elimina el agente causal de la fibrosis hepática, por lo que necesariamente se debería observar una mejoría en la histología de estos pacientes. Existen diversos estudios al respecto, tanto en monoterapia como con el tratamiento combinado. Todos ellos presentan

ciertas limitaciones, como la dificultad de conseguir biopsias repetidas en estos pacientes, la necesidad de alcanzar series largas de pacientes para obtener suficiente poder estadístico o la heterogeneidad de los distintos índices de valoración de la fibrosis hepática (METAVIR, Ishak, Knodell, etc.). A pesar de estas limitaciones, la evaluación de la respuesta histológica permite obtener evidencia directa del efecto del tratamiento en términos de mejora de la respuesta inflamatoria y de la reversión de la fibrosis, lo que representará la “curación” de la enfermedad. El desarrollo de métodos no invasivos de valoración de la fibrosis hepática ofrece nuevas herramientas para un mejor control evolutivo de los mecanismos de fibrosis hepática.

Existen múltiples estudios al respecto, tanto en pacientes tratados con IFN en monoterapia como en pacientes tratados con tratamiento combinado (IFN o PEG-IFN más ribavirina). A continuación se resumirán los resultados de diversos metanálisis que evaluaron los efectos terapéuticos sobre la fibrosis hepática.

En el primero, realizado en 1997 por Cammà et al²⁴ se estudió el efecto del tratamiento con IFN, recogiendo datos de un total de 17 estudios (1223 pacientes en total). Todos ellos fueron tratados con diferentes regímenes de IFN frente a placebo o comparando estos regímenes entre sí. En todos los pacientes se obtuvieron dos biopsias hepáticas, pre y post-tratamiento. La evaluación histológica se realizó mediante dos sistemas o escalas, el “Histological Activity Index” (HAI), propuesto por Knodell²⁵ y el de Scheuer²⁶, lo que era origen de heterogeneidad entre los estudios. Además, el HAI presenta una desventaja ya que es un sistema de valoración discontinuo, frente al sistema METAVIR²⁷ que es un sistema continuo, lo que es origen de

inconsistencia en diversos ensayos clínicos²⁸. Por otra parte, este índice permite incrementar la fiabilidad intra e interobservador, al separar más claramente los estadios de fibrosis leve y extensa²⁹. El tiempo entre las biopsias también presentó variabilidad de unos estudios a otros, siendo en general corto, oscilando entre 8 y 52 semanas.

En cuanto a los resultados, el tratamiento con IFN se mostró más eficaz que el placebo para mejorar la puntuación total del HAI, de la actividad necroinflamatoria (grado) y el estadio de fibrosis hepática. Analizando los resultados por grupos según la respuesta virológica, en los pacientes con RVS se observó una reducción en el estadio de fibrosis y de actividad necroinflamatoria. En los pacientes recidivantes se observó mejoría únicamente en la actividad necroinflamatoria, pero no en la fibrosis. Por último en los no respondedores el cambio observado fue mínimo y no significativo, tanto para la fibrosis como para la actividad necroinflamatoria. Los resultados sobre las variaciones del HAI y del estadio de fibrosis pueden verse en la figura 4.

Efecto del IFN en monoterapia sobre la fibrosis hepática

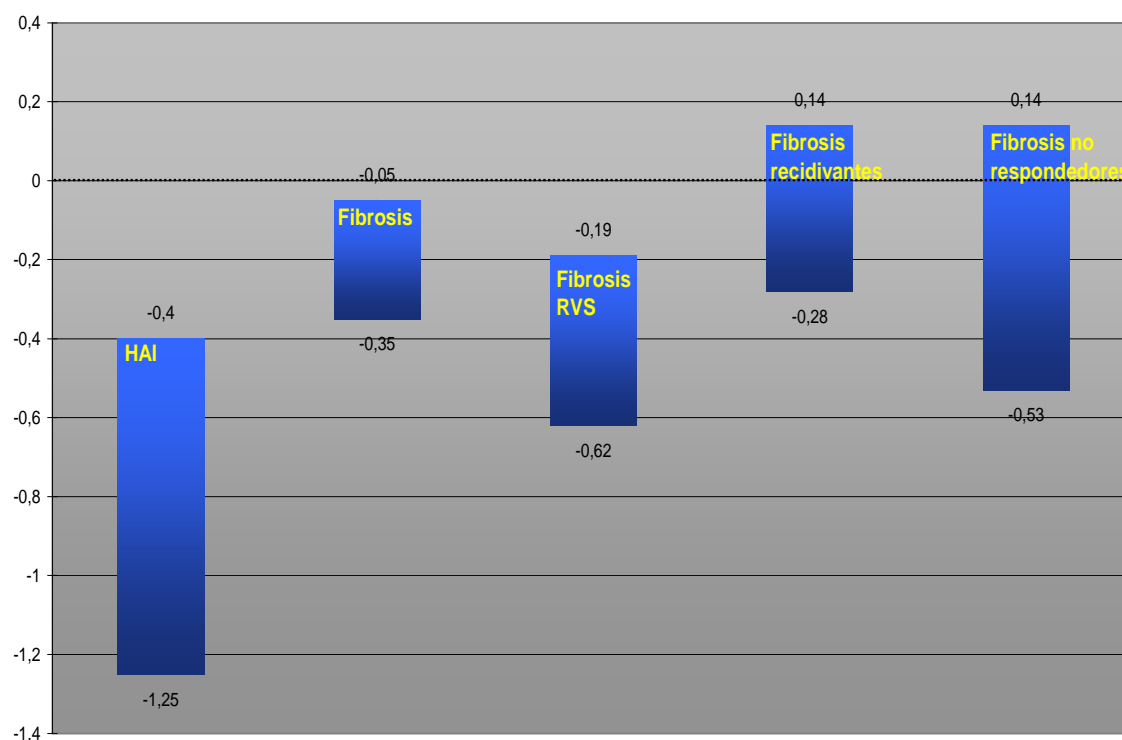


Figura 4. Efecto del IFN en monoterapia sobre la fibrosis hepática y el “Histological activity index”. Camma et al.²⁴.

HAI: Cambio neto: -0,82 ($p < 0,0001$. IC 95%: -1,25 a -0,4); Fibrosis: Cambio neto. -0,2 ($p < 0,01$. IC 95%: -0,35 a -0,05); Fibrosis en pacientes con RVS: Cambio neto: -0,41 ($p < 0,0001$. IC 95%: -0,62 a -0,19), Fibrosis en recidivantes: cambio neto: -0,07 ($p = 0,51$. IC 95%: -0,28 a 0,14) y fibrosis en no respondedores: Cambio neto: -0,04 ($p = 0,79$. IC 95%: -0,37 a 0,28).

Posteriormente, en un metanálisis publicado por Poynard et al en 2000³⁰, se evaluó el efecto del tratamiento combinado con IFN más ribavirina,. En este estudio se recogieron los datos de los principales estudios llevados a cabo con terapia combinada. Gracias al diseño de estos estudios, Los autores pudieron investigar no sólo el efecto del tratamiento combinado, comparándolo con el IFN en monoterapia, sino el efecto del tiempo de tratamiento sobre la evolución de la fibrosis. En cuanto a la evaluación de la fibrosis, todas las biopsias fueron analizadas mediante el sistema METAVIR, si bien el tiempo entre biopsias fue

mucho menor, cifrado en una media de 16,7 meses entre la biopsia pre y post-tratamiento.

El estudio incluyó un total de 1509 pacientes, todos ellos con biopsias pareadas, y sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos. El tratamiento combinado se demostró superior al IFN en monoterapia para conseguir una RVS tanto en los pacientes que recibieron tratamiento 24 ó 48 semanas. En cuanto a la progresión de la fibrosis en función del tipo de régimen, en los pacientes sin fibrosis significativa al inicio del tratamiento (F0 ó F1 en biopsia pretratamiento), se observó un mayor porcentaje de pacientes en los que la fibrosis no progresó al recibir tratamiento combinado durante 24 semanas frente al IFN en monoterapia, así como ocurrió en los pacientes tratados durante 48 semanas con ambos regímenes. En cuanto a los pacientes con fibrosis significativa (F2/F3/F4 en la biopsia pre-tratamiento), el efecto fue claramente superior en pacientes tratados durante 48 semanas tanto para IFN en monoterapia como IFN más ribavirina (ver figura 5).

Efecto del tratamiento combinado IFN+Ribavirina sobre la fibrosis hepática

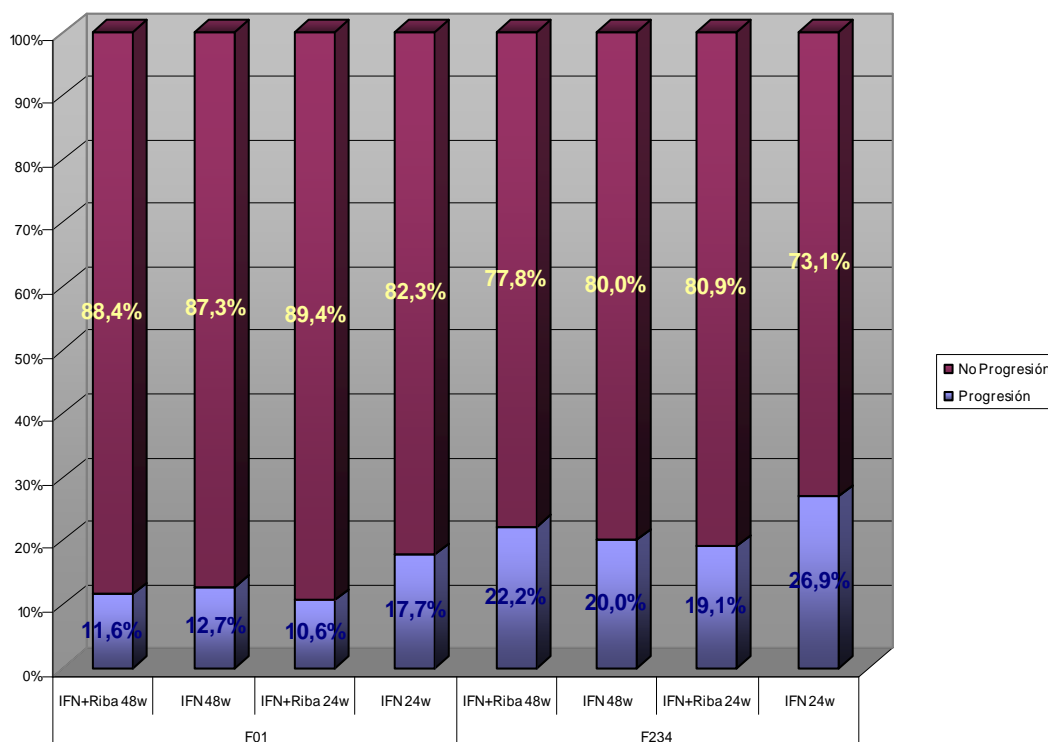


Figura 5. Efecto del tratamiento combinado IFN+Ribavirina vs. IFN en función del resultado de la biopsia inicial y la duración del tratamiento³⁰.

Al analizar la influencia de la respuesta virológica, en los pacientes sin fibrosis significativa al inicio la fibrosis no progresó en un 88% de los que presentaron RVS, frente al 68% de no respondedores cualquiera que fuera la pauta de tratamiento. Igualmente en pacientes con fibrosis significativa inicial, esta regresó en un 55% de los que alcanzaron RVS frente a un 22% de los no respondedores, con un efecto muy significativo en aquellos pacientes tratados durante 48 semanas (ver figura 6). En cuanto al estudio de factores asociados a la ausencia de fibrosis avanzada al final del tratamiento, la ausencia inicial de fibrosis significativa, la RVS y la duración del tratamiento de 48 semanas se asociaron de forma independiente a la ausencia de fibrosis significativa post-tratamiento.

Efecto del tratamiento combinado IFN+Ribavirina sobre la regresión de la fibrosis

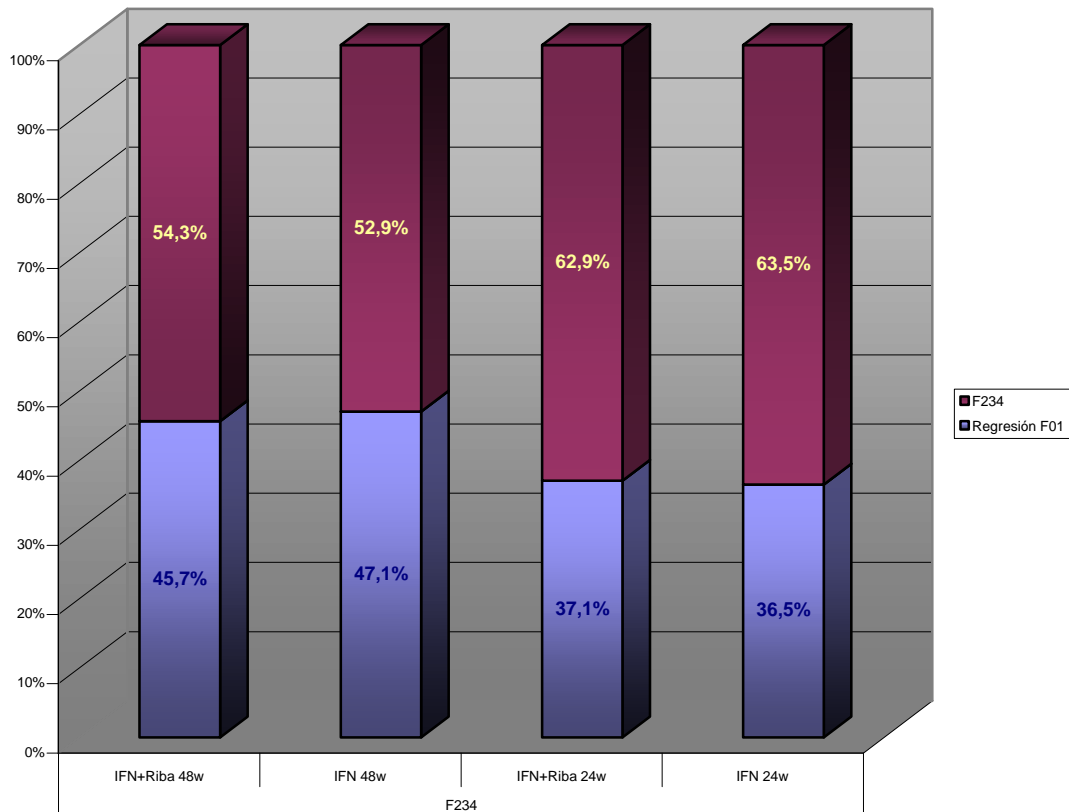


Figura 6. Efecto de la duración del tratamiento (IFN vs. IFN+Ribavirina) sobre la regresión de la fibrosis en pacientes con fibrosis significativa (F2/F3/F4) al inicio del tratamiento³⁰.

Los principales problemas de este estudio radican en la elección de los pacientes que tenían biopsias pareadas, que podrían diferir de la población general, y el estrecho margen de seguimiento entre ambas biopsias (únicamente 17 meses). A pesar de ello parece demostrarse, por un lado la mayor tasa de RVS con el tratamiento combinado y, por otro, la ausencia de progresión e incluso mejoría de la fibrosis en estos pacientes; dato clínicamente muy relevante al detener la progresión de la fibrosis e incluso conseguir la curación de la enfermedad.

El más completo de todos los estudios llevados a cabo hasta la fecha es el publicado por Poynard et al en 2002³¹, que evalúa no sólo el efecto del

tratamiento combinado con PEG-IFN y ribavirina, sino que también compara este último tratamiento con otros regímenes previos como el IFN en monoterapia o el tratamiento combinado con ribavirina. En concreto analizan hasta 10 regímenes de tratamiento diferentes. Se analizaron un total de 3010 pacientes con biopsias pareadas, con una evolución media entre biopsias de 20 meses. Las tasas de RVS variaban en función del régimen terapéutico aplicado, desde un 5% (IFN en monoterapia durante 24 semanas) hasta un 63% (PEG-IFN más ribavirina durante 48 semanas).

Efecto del tratamiento sobre la fibrosis hepática según la respuesta virológica

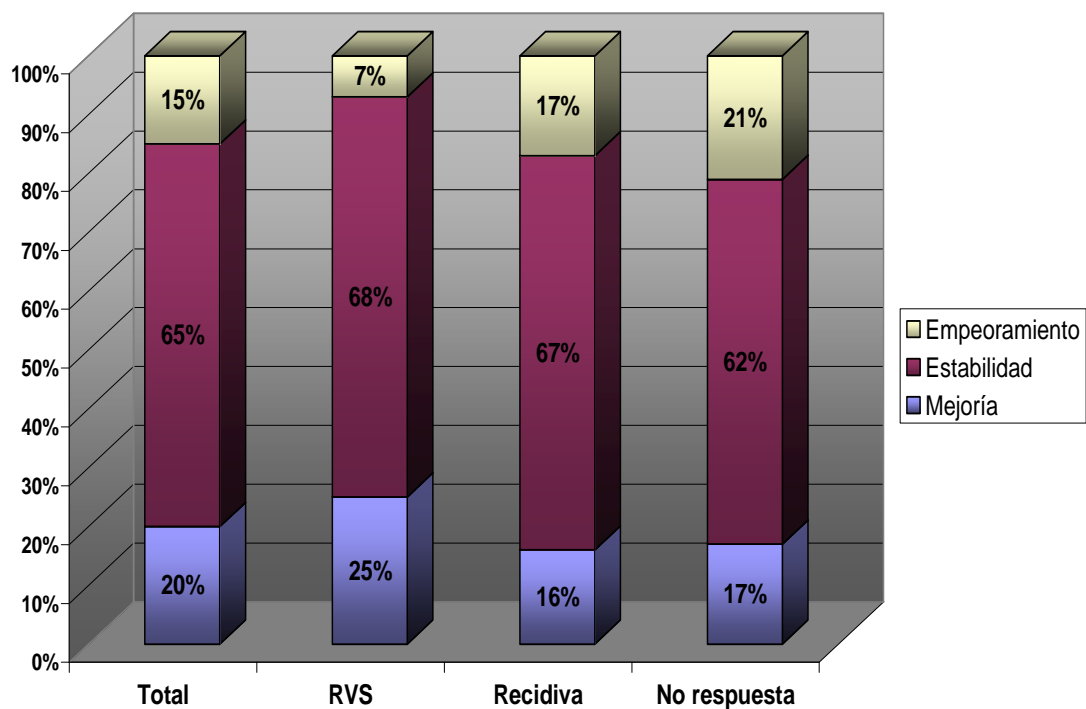


Figura 7. Efecto del tratamiento sobre la fibrosis hepática según el tipo de respuesta virológica. Adaptado de Poynard et al³¹. RVS: Respuesta virológica sostenida

Como se puede observar en la figura 7, la respuesta histológica en el global de pacientes, e independientemente del régimen terapéutico utilizado,

fue de mejoría en el 20% de los pacientes, estabilidad en el 65% y agravamiento en el 15%. En cuanto a la evolución histológica en función del tipo de respuesta, los pacientes con RVS presentaron empeoramiento sólo en una proporción del 7%, frente al 17% de los recidivantes y el 21% de los no respondedores ($p<0,001$). También se observó una mejoría respecto a la actividad necroinflamatoria. En cuanto al tipo de tratamiento se encontró una mejoría mayor en el estadio de fibrosis en los pacientes que recibieron tratamiento combinado con PEG-IFN más ribavirina frente a otros regímenes terapéuticos, especialmente en pacientes tratados con IFN en monoterapia (ver figura 8)

**Efecto de los distintos regimenes de tratamiento sobre la fibrosis
hepática**

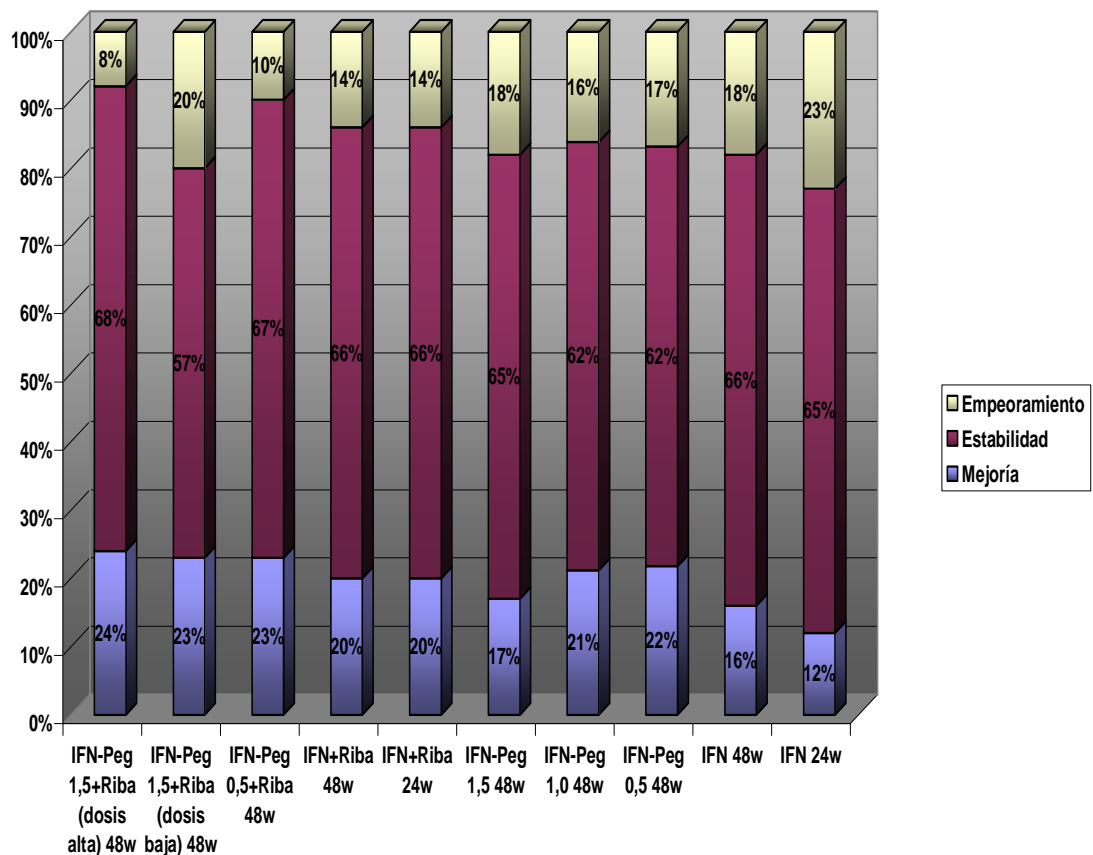


Figura 8. Efecto de los distintos regimenes de tratamiento de la hepatopatía crónica por VHC sobre la fibrosis hepática. Adaptado de Poynard et al.³¹. Abreviaturas: PEG-IFN: Interferón pegilado. Riba: Ribavirina. IFN: Interferón. 24w ó 48w: 24 ó 48 semanas.

Se comprobó igualmente que la ausencia de fibrosis basal, la presencia de RVS, una edad menor de 40 años, un índice de masa corporal (IMC) menor de 27 Kg. /mm², la actividad necroinflamatoria basal leve o ausente y una carga viral inferior a 3,5 U/L. se relacionaron de forma independiente con la ausencia de fibrosis significativa al final del seguimiento. Pero quizá el dato más “impactante” de dicho estudio fue el efecto del tratamiento sobre aquellos pacientes con cirrosis (F4 según METAVIR) en la biopsia inicial. Los autores observaron una mejoría y, por tanto, la reversión de la fibrosis en un total de 75

pacientes, lo que implicaba al 49% de todos los pacientes diagnosticados de cirrosis en el estudio histológico inicial³¹.

Este estudio vino a demostrar que el tratamiento de la infección por el VHC mejoraba tanto la actividad necroinflamatoria (grado) como el estadio de fibrosis hepática, especialmente con el tratamiento combinado con PEG-IFN más ribavirina a altas dosis, con el que se obtuvieron las mayores tasas de RVS. Aunque los hallazgos en cuanto a la reversibilidad de la cirrosis eran muy optimistas y fueron pronto puestos en duda^{32, 33}, la respuesta de la fibrosis al tratamiento, tanto por la erradicación del virus como por su efecto antifibrogénico “per se” son incuestionables; observándose un efecto antifibrogénico incluso en pacientes no respondedores.

1.3.1 Efecto del retratamiento y del tratamiento de mantenimiento sobre la fibrosis en pacientes con HCC

Desde los años 90 el tratamiento de la HCC ha ido evolucionando, mejorando las tasas de RVS. En la actualidad con la combinación del PEG-IFN más ribavirina se alcanzan unas tasas de RVS del 55 al 65%³⁴. Entre los factores predictivos de RVS se hallaron, el no haber recibido previamente tratamiento (pacientes “naïve”) y los que habían tenido recaída tras tratamiento con IFN en monoterapia), mientras que los pacientes no respondedores a un tratamiento combinado previo apenas tienen posibilidades de respuesta. A pesar de los esfuerzos y avances, las tasas de respuesta y recidiva continúan siendo elevadas. De ahí la importancia de encontrar estrategias terapéuticas más eficaces. En la última reunión de consenso realizada por los Institutos de Salud Americanos (NIH), no se llegaron a establecer pautas terapéuticas claras en este grupo de pacientes no respondedores o recidivantes. Sin embargo, se

establecieron unos puntos a tener en cuenta como el tipo de tratamiento previo, gravedad de la fibrosis hepática, genotipo, tolerancia, adherencia al tratamiento, características inmunológicas, etc³⁵.

En el momento actual existen dos aproximaciones terapéuticas: el retratamiento con dosis plenas o el tratamiento de mantenimiento con dosis bajas. El objetivo principal de ambas estrategias es el mismo, aumentar las tasas de RVS, y por lo tanto curar la enfermedad evitando la progresión de la fibrosis.

1.3.1.1 Retratamiento en pacientes no respondedores

Para los pacientes no respondedores a un tratamiento previo (IFN en monoterapia) se han utilizado IFN-alfa en monoterapia a dosis estándar³⁶ y a dosis elevadas³⁷, IFN consenso³⁸ e IFN linfoblastoide³⁹, obteniendo resultados muy pobres, (tasas de RVS del 0-5%), por lo que no parece recomendable utilizar estas estrategias terapéuticas.

Con el tratamiento combinado con IFN α más ribavirina en pacientes no respondedores al IFN en monoterapia se alcanzaron unas tasas de RVS del 15-20%.^{40, 41} Existen tres estudios que evalúan diferentes regímenes con PEG-IFN, incluidas pautas de mantenimiento, como son los estudios HALT-C, REPEAT o EPIC.

El HALT-C es un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico en pacientes no respondedores a IFN en monoterapia o en tratamiento combinado de IFN y ribavirina. La pauta terapéutica usada es PEG-IFN α -2a más ribavirina, manteniendo el tratamiento a la mitad de la dosis de PEG-IFN en aquellos pacientes que no negativizaron viremia en la semana 24, mientras que siguen

con tratamiento estándar de 48 semanas los que son respondedores. Se pudo apreciar que la tasa de RVS variaba en función del tratamiento previo (mayor en pacientes que recibieron IFN en monoterapia) y mayor en genotipos 2 y 3⁴². El estudio EPIC, de diseño similar pero incluyendo pacientes no respondedores a tratamiento combinado (IFN-alfa más ribavirina), a los que se aplicó tratamiento con PEG-IFN α -2b más ribavirina. Se observó una mayor tasa de respuesta virológica rápida (RVR) en pacientes recidivantes que en no respondedores, e igualmente también fue mayor en los genotipos 2 y 3.

En cuanto al retratamiento de pacientes no respondedores a PEG-IFN α -2b más ribavirina se está llevando a cabo un ensayo clínico denominado REPEAT. En este estudio PEG-IFN α -2a más ribavirina se administró a una dosis de inducción a un grupo de pacientes (360 μ g/Kg/semana), demostrándose en una cohorte una mayor tasa de RVR (62% vs. 45%; $p<0,05$)⁴³.

Por último, existen otras aproximaciones como la triple terapia con PEG-IFN, ribavirina y otro fármaco (amantadina, timalfasina); en lo que respecta a nuevos fármacos como los inhibidores de la polimerasa y de la proteasa, su utilización se encuentra aún en período de evaluación⁴⁴⁻⁵⁰.

1.3.1.2 Tratamiento de mantenimiento

En 1999 Shiffmann et al⁵¹ demostraron que el tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de IFN (IFN α -2b 3 MU 3 veces por semana durante 2 años) mejoraba tanto los parámetros necroinflamatorios como la progresión de la fibrosis hasta en el 30% de los pacientes. Al interrumpir el tratamiento se observó un empeoramiento de los parámetros

necroinflamatorios y una progresión de la fibrosis. Aunque en la actualidad no existen datos claros que apoyen el efecto beneficioso sobre la fibrosis del tratamiento prolongado, parece claro que el tratamiento mejora la actividad necroinflamatoria y la fibrosis hepática (principalmente en respondedores al tratamiento). También en este estudio se pudo corroborar una menor incidencia de carcinoma hepatocelular^{31, 52-54}.

En estudios como el HALT-C o el EPIC se analizaron cohortes de pacientes aleatorizados a recibir tratamiento de mantenimiento⁴². El objetivo de ambos estudios es no sólo la evaluación de la progresión histológica, sino también la evolución clínica. En el estudio COPILOT, con un diseño ligeramente diferente, se evaluó el tratamiento de mantenimiento con PEG-IFN α -2b en pacientes no respondedores con fibrosis avanzada. Tras dos años de seguimiento los resultados muestran claramente una reducción del número de descompensaciones (muerte, necesidad de trasplante hepático, hemorragia por varices, empeoramiento del estadio de Child-Pugh o desarrollo de CHC) del grupo que recibió tratamiento de mantenimiento.

1.4 Métodos de evaluación de la fibrosis hepática

1.4.1 La biopsia hepática

La biopsia hepática es el procedimiento más específico para diagnosticar y conocer la etiología y la gravedad de una enfermedad hepática, siendo útil para la monitorización de diferentes procedimientos terapéuticos. Está considerada como el “patrón oro” en la valoración de la fibrosis hepática. Existen diversos métodos para la obtención de biopsias hepáticas: la biopsia

percutánea (la más utilizada), biopsia transyugular, por laparoscopia o por punción-aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ecografía o tomografía computarizada (TC)⁵⁵.

El tamaño de la muestra puede variar entre 1 y 3 cm de longitud y 1,2 y 2 mm de diámetro. Esto va a representar 1/50.000 parte del parénquima hepático. El número de espacios porta de la muestra también es importante para conseguir un diagnóstico correcto y en general, se prefiere que contenga entre seis y ocho espacios porta.

Las indicaciones de la biopsia hepática están resumidas en la tabla 3. En el caso de la HCC, la biopsia hepática nos va a permitir conocer la extensión de la enfermedad, valorando tanto la actividad inflamatoria, el grado de necrosis hepatocelular y el estadio de fibrosis. Si bien es recomendable, la realización de una biopsia hepática no es necesaria para el inicio del tratamiento antiviral.

Indicaciones de la biopsia hepática

- Diagnóstico, graduación y estadificación en pacientes con esteatohepatitis alcohólica, no alcohólica y hepatitis autoinmune
 - Graduación y estadificación de pacientes con hepatopatía crónica por VHC o VHB
 - Diagnóstico de la hemocromatosis y cuantificación de los niveles de sobrecarga férrica
 - Diagnóstico de la enfermedad de Wilson y cuantificación de los niveles de cobre hepático
 - Evaluación de enfermedades colestásicas crónicas como la cirrosis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria (CEP)
 - Evaluación y diagnóstico de las alteraciones en la bioquímica hepática de causa desconocida
 - Evaluación de la eficacia o efectos secundarios de distintos regímenes terapéuticos (p. ej.: Metotrexate)
 - Diagnóstico de masas hepáticas
 - Evaluación del hígado post-trasplante o del donante previo al trasplante
 - Diagnóstico de la fiebre de origen desconocido con cultivo del tejido
-

Tabla 3: Indicaciones de la biopsia hepática⁵⁵

Contraindicaciones de la biopsia percutánea: En la tabla 4 se resumen las contraindicaciones a la realización de una biopsia hepática. La biopsia hepática es por lo general un procedimiento seguro, especialmente en manos expertas; con la realización rutinaria de una ecografía abdominal y la localización del punto de punción la tasa de complicaciones se ha reducido drásticamente.

Contraindicaciones de la biopsia percutánea

Absolutas

- Paciente no colaborador
- Historia de sangrado inexplicado
- Tendencia al sangrado
 - Tiempo de protrombina $\geq 3-5$ segundos del control
 - Plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$
 - Tiempo de sangrado prolongado (≥ 10 minutos)
 - Uso de AINEs en los 7 días previos
- Transfusión de hemoderivados imposible o no disponible
- Sospecha de hemangioma o tumor vascular
- Imposibilidad de identificar el lugar de punción
- Sospecha de hidatidosis hepática

Relativas

- Obesidad mórbida
 - Ascitis
 - Hemofilia
 - Infección en la pleura derecha o diafragma derecho
-

Tabla 4: Contraindicaciones absolutas y relativas de la biopsia hepática percutánea⁵⁵

Complicaciones. Las complicaciones asociadas a la biopsia hepática son raras, hasta el 60% se producen en las 2 horas siguientes al procedimiento y el 96% en las primeras 24 horas. Complicaciones menores pueden ser el dolor en la zona de punción, que puede requerir analgesia y la hipotensión por una reacción vasovagal. Hasta el 25% de los pacientes van a presentar dolor tras la punción, generalmente breve y leve.

La presencia de hemorragia es muy rara, aunque es la complicación más grave de la biopsia percutánea. Generalmente se produce entre dos y tres horas del procedimiento. La hemorragia intraperitoneal se produce a consecuencia de una laceración durante el procedimiento, y por lo general se debe a la punción de una rama de la arteria o vena hepática. Factores de riesgo asociados a la presencia de sangrado son la edad avanzada, la presencia de cirrosis o hepatocarcinoma y la realización de más de tres “pases” durante la biopsia⁵⁶. El diagnóstico precoz de esta o cualquiera de las

complicaciones es vital, así como de la presencia de un equipo quirúrgico y de radiología vascular en el caso de inestabilidad o sangrado masivo.

Se pueden observar también el desarrollo de hematomas intrahepáticos o subcapsulares de pequeño tamaño. Los más grandes pueden provocar dolor al paciente. Por lo general se resuelven espontáneamente con tratamiento conservador⁵⁵.

La complicación hemorrágica más rara es la presencia de hemobilia, que se presenta como sangrado gastrointestinal, dolor típico de cólico biliar e ictericia. Generalmente aparece unos 5 días tras la realización de la biopsia. La presencia de bacteriemia se estima en 5,8 al 13,5%, siendo generalmente intrascendente, pero pudiendo tener importancia en pacientes con patología obstructiva biliar. No existe recomendación rutinaria para el uso de antibióticos en pacientes sometidos a biopsia hepática, incluyendo a pacientes con válvulas cardiacas o prótesis articulares⁵⁵.

Muchos más raro es el desarrollo de peritonitis o pleuritis biliar, neumotórax, hemotórax, enfisema subcutáneo, neumoperitoneo, punción de un quiste hidatídico o de otra víscera, etc. La mortalidad se estima entre un 1/10000 y un 1/12000 procedimientos, siendo mayor en aquellos pacientes con lesiones malignas hepáticas o cirrosis⁵⁷.

La biopsia transyugular minimiza el riesgo de sangrado. Para realizarla es necesaria la cateterización de la vena hepática derecha mediante técnicas de radiología intervencionista. Las muestras obtenidas suelen ser más pequeñas y frecuentemente se encuentran fragmentadas. La tasa de complicaciones varía desde el 1,3 hasta el 20,2% con una mortalidad del 0,1 al 0,5%. Complicaciones posibles son el dolor abdominal, hematoma en el cuello,

disfonía, arritmias cardíacas, síndrome de Horner transitorio, neumotórax, fístula entre la vena y arteria hepáticas o bien el sistema biliar y perforación de la capsula hepática⁵⁵. Las indicaciones de esta técnica aparecen resumidas en la tabla 5.

Indicaciones de la biopsia hepática transyugular	
•	Coagulopatía grave
•	Ascitis masiva
•	Obesidad mórbida
•	Tumor vascular hepático o peliosis hepática
•	Necesidad de otros procedimientos vasculares hepáticos
•	Fallo de la biopsia percutánea

Tabla 5. Indicaciones de la biopsia hepática transyugular⁵⁵

La técnica laparoscópica es de especial utilidad en el diagnóstico de enfermedades peritoneales, de ascitis de origen desconocido o en la estadificación de tumores abdominales. Entre las posibles complicaciones están la perforación de una víscera, sangrado, laceración esplénica, hematoma abdominal, etc.

Indicaciones y contraindicaciones de la biopsia hepática laparoscópica	
Indicaciones	
•	Estadificación de neoplasias
•	Ascitis de causa desconocida
•	Infecciones peritoneales
•	Evaluación de una masa hepática
•	Hepatoesplenomegalia de causa no filiada
Contraindicaciones	
<i>Absolutas</i>	
•	Insuficiencia cardiopulmonar grave
•	Obstrucción intestinal
•	Peritonitis bacteriana
<i>Relativas</i>	
•	Paciente no cooperador
•	Coagulopatía grave
•	Obesidad mórbida
•	Hernia ventral grande

Tabla 6. Indicaciones y contraindicaciones de la biopsia hepática laparoscópica⁵⁵

1.4.1.1 Métodos de estadificación de la biopsia hepática

Las clasificaciones histológicas iniciales incluían entre hepatopatía crónica persistente y hepatopatía crónica agresiva, caracterizada por la necrosis periportal, o “piecemeal” necrosis. La clasificaciones y descripciones han ido evolucionando según ha ido progresando los diagnóstico tratamientos en Hepatología. Se han descrito diferentes sistemas de clasificación o graduación en función de los objetivos deseados por los clínicos en cada momento. No existe ninguno universalmente aceptado, enfrentándose todos ellos a una serie de problemas intrínsecos, como la diferencia regional en la hepatopatía crónica y el error de “muestra” al que está sujeta la biopsia hepática. La estadificación no deja de ser una aproximación numérica a la realidad subjetiva que es la biopsia hepática. Así se expresa por números una serie de categorías histológicas en una escala continua y no necesariamente válida, dado que existen diferentes patologías y diferentes mecanismos patogénicos en el desarrollo y establecimiento de una determinada lesión hepática. Además, los resultados deberían ser reproducibles con poca variabilidad interobservador.

Por todo esto, la correcta interpretación de una biopsia hepática es esencial para el diagnóstico y manejo de los pacientes con hepatopatía crónica. Además una estadificación precisa nos va a permitir establecer el pronóstico, comparar intervenciones terapéuticas o realizar diversos proyectos de investigación.

La estadificación debe ser un grupo de variables semicuantitativas, numéricas o descriptivas que indiquen la gravedad y progresión de la enfermedad. Existen múltiples escalas que van desde las más simples, hasta

complejas y laboriosas. En definitiva se intenta establecer unos criterios estandarizados que permitan una correcta evaluación por diferentes patólogos. A continuación se hace referencia a las escalas más comúnmente utilizadas en la valoración de la HCC.

El “histological activity index” (HAI), descrito por Knodell en 1981²⁵, es un sistema utilizado ampliamente en numerosos estudios con una baja variabilidad interobservador. En la tabla 7 se resumen las principales características de este índice. El HAI es la suma total de los diferentes “ítems” de la escala, por lo tanto es la suma de la actividad necroinflamatoria y de la fibrosis, lo que puede conducir a error. En las cuatro categorías que incluye esta escala, el rango de valores es discontinuo, quedando a la interpretación subjetiva de cada patólogo.

Histological activity index (HAI)²⁵							
I. Necrosis	periportal±en		II. Degeneración intralobular y necrosis focal	III. y portal	Inflamación	IV. Fibrosis	
Nada		0	Nada	0	Nada	Nada	0
“Piecemeal necrosis” leve		1	Leve	1	Leve	Expansión fibrosa portal	1
“Piecemeal necrosis” moderada		3	Moderada	3	Moderada	Fibrosis “puentes”	3
“Piecemeal necrosis” marcada		4	Grave	4	Grave	Cirrosis	4
“Piecemeal necrosis” moderada y necrosis en puentes		5					
“Piecemeal necrosis” marcada y necrosis en puentes		6					
Necrosis multilobular		1					
		0					

Tabla 7. Histological activity index (HAI) según Knodell et al²⁵. El HAI es la suma total de las cuatro categorías

En 1994 un consenso internacional de patólogos liderado por Ishak⁵⁸ realizó una serie de recomendaciones, sugiriendo que a efectos clínicos se

realizara un resumen descriptivo de los hallazgos, quedando los sistemas numéricos para fines de investigación. A tal efecto revisaron y modificaron el HAI, incluyendo 4 categorías para el daño hepatocelular y una quinta para la evaluación de la fibrosis (tabla 8).

Histology activity index (HAI) modificado. Ishak et al ⁵⁸ .									
A. Hepatitis de la interface periportal o periseptal ("piecemeal necrosis")		B. Necrosis confluyente		C. Necrosis, apoptosis e inflamación local		D. Inflamación portal		Fibrosis	
Nada	0	Nada	0	Nada	0	Nada	0	No fibrosis	0
Leve (focal)	1	Focal	1	≤1 foco/campo	1	Leve	1	Fibrosis en espacios porta con algún puente fibroso	1
Leve/moderada (focal en la mayoría de espacios porta)	2	Necrosis en algunas áreas de la zona 3	2	1-4 focos/campo	2	Moderada	2	Fibrosis en la mayor parte de espacios porta con algún puente fibroso	2
Moderada (continua)	3	Necrosis en la mayoría áreas zona 3	3	5-10 focos/campo	3	Moderada/marcada en casi todos los espacios porta	3	Fibrosis en la mayor parte de espacios porta con algún puente poto-portal	3
Grave	4	Necrosis con puentes porto-centrales ocasionales	4	>10 focos/campo	4	Marcada en todos los espacios porta	4	Numeroso puentes porto-portales y poto-centrales	4
		Necrosis con puentes porto-centrales múltiples	5					Nódulos de regeneración ocasionales	5
		Necrosis panacinar	6					Cirrosis	6

Tabla 8. HAI modificado. Ishak et al⁵⁸.

En 1991 Scheuer et al desarrollaron un sistema más simple para valorar la actividad necroinflamatoria y la fibrosis en hepatopatías crónicas (tabla 9)²⁶. Utilizado inicialmente en infección crónica por VHB, algunos autores consideran que este sistema refleja mejor que otros los cambios y lesiones de la hepatopatía crónica viral, tanto para VHB como para VHC, con una baja variabilidad inter e intraobservador.

Clasificación de Scheuer²⁶

1. Grado

A. Inflamación portal y hepatitis de la interfase

Nada	0
Inflamación portal	1
Hepatitis de la interfase leve o localizada	2
Hepatitis de la interfase moderada	3
Hepatitis de la interfase grave	4

B. Actividad lobulillar

Nada	0
Células inflamatorias sin daño hepatocelular	1
Necrosis focal o apoptosis	2
Daño hepatocelular grave	3
Necrosis grave con formación de puentes	4

2. Estadío

No fibrosis	0
Fibrosis portal	1
Fibrosis portal-portal o periportal	2
Fibrosis con alteración estructural pero sin cirrosis	3
Cirrosis	4

Tabla 9. Escala de Scheuer para hepatopatía crónica²⁶

Por último, en 1996 se desarrolló un nuevo sistema llevado a cabo en Francia por el grupo cooperativo METAVIR^{27, 28}. Tras la revisión retrospectiva de series de biopsias de pacientes con HCC, desarrollaron el sistema del mismo nombre. Un sistema más simple que los anteriores, fácil de usar y que en la actualidad es ampliamente utilizado por patólogos e investigadores en numerosos ensayos clínicos (tabla 10).

Sistema METAVIR^{27, 28}	
Grado (actividad necroinflamatoria)	
A0	No actividad
A1	Mínima
A2	Moderada
A3	Grave
Estadio (fibrosis)	
F0	No fibrosis
F1	Fibrosis portal sin septos
F2	Fibrosis portal con algún septo
F3	Fibrosis septal sin cirrosis
F4	Cirrosis

Tabla 10. Sistema METAVIR^{27, 28}

Existen numerosos intentos de comparación entre estos sistemas y en general, la correlación entre los mismos es buena. En un estudio llevado a cabo por Rozario y col. en 2003⁵⁹, se encontró una buena correlación entre el HAI y el sistema METAVIR, especialmente en cuanto a la valoración de la fibrosis. La elección de uno u otro se basa en criterios que deben consensuarse entre clínicos, investigadores y patólogos.

1.4.1.2 Fuentes de variabilidad en la biopsia hepática

La biopsia hepática es considerada el método diagnóstico de elección para la evaluación de la actividad necroinflamatoria y de la fibrosis hepática. Sin embargo, es una prueba invasiva, lo que la hace mal tolerada por los pacientes. Se estima que es rechazada por el 59% de los pacientes y hasta un 23% de los médicos generales⁶⁰. Posee unos costes relativamente elevados, en especial si surgen complicaciones⁶¹. Es una prueba sujeta a variabilidad, principalmente por obtener una mínima porción del parénquima hepático y, por lo tanto, con un considerable error muestral, en especial en la valoración de la fibrosis hepática. Se estima que la biopsia hepática representa

aproximadamente 1/50000 de la totalidad del órgano⁶². Teniendo en cuenta, además, que el daño hepático no se extiende de manera homogénea en el parénquima, aumentan mucho las probabilidades de error de muestra (figura 9)^{62, 63}. En un estudio realizado por Regev et al., comparando muestras obtenidas de lóbulo hepático derecho e izquierdo, encontraron que de un 25 al 33% de las muestras no coincidían en el diagnóstico del estadio de fibrosis⁶².

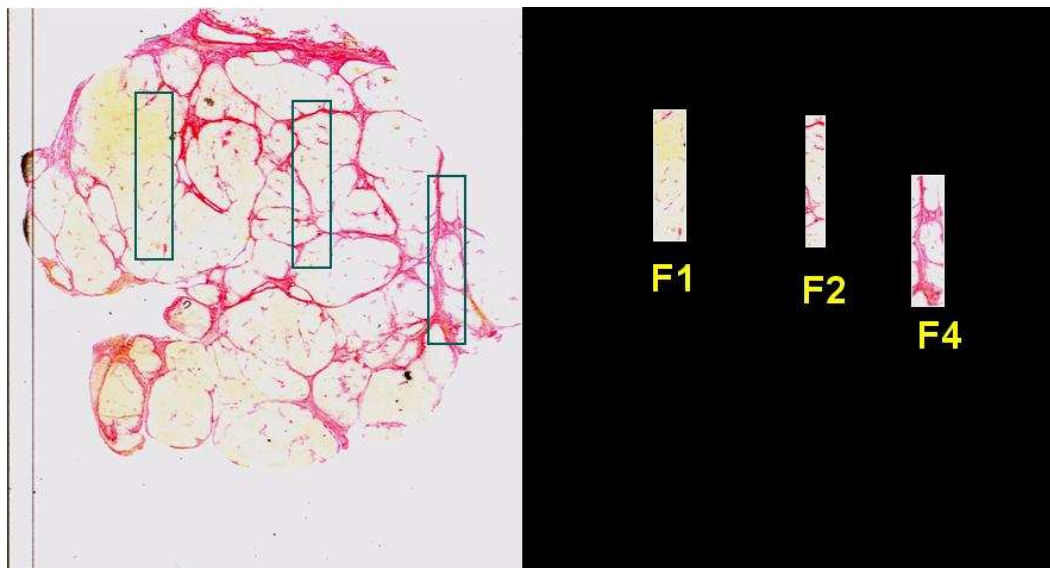


Figura 9: Ejemplo de error muestral en la biopsia hepática. A la izquierda muestra muestra completa. A la derecha diferente valoración en función de la zona observada (según METAVIR). Bedossa et al¹⁶.

Existen varios estudios que han estudiado la influencia del tamaño muestral en la eficacia diagnóstica. Colloredo et al. demostraron que biopsias menores de 30 mm y especialmente menores de 15mm, originaban una subestimación del grado necroinflamatorio y del estadio de fibrosis hepática⁶⁴. En la misma línea, Bedossa et al. demostraron una mayor eficacia en las biopsias mayores de 25mm para el diagnóstico de fibrosis, disminuyendo el rendimiento diagnóstico en función de la disminución del tamaño de la muestra¹⁶. Otras variables que han demostrado igualmente su influencia, son el

tamaño o el tipo de aguja empleada⁶⁵ o la experiencia del patólogo que realiza el estudio⁶⁶.

A estos problemas, se une la variabilidad inter e intraobservador. Petz et al demostraron una variabilidad interobservador del 50-60% e intraobservador del 55%, con unas diferencias de más de un grado o estadio en el 50% y mayor de dos grados o estadios en el 15%⁶⁷.

Por todo esto, el valor absoluto de la biopsia ha sido cuestionado a veces y ha llevado al desarrollo de nuevas técnicas de evaluación del daño hepático, haciendo hincapié espacialmente en el desarrollo de pruebas no invasivas.

1.4.2 Métodos no invasivos de evaluación de la fibrosis hepática

En los últimos años se han desarrollado múltiples aproximaciones para el diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática. Diferentes “test” serológicos, tanto directos (midiendo proteínas u otras sustancias implicadas en el proceso de fibrogenesis) como indirectos, (utilizando otros marcadores) se han aplicado para evaluar el estadio de fibrosis. También se han utilizado pruebas de función hepática (aclaramiento de verde de indocianina, capacidad de eliminación de galactosa, etc.) o métodos físicos que incluirían pruebas de imagen como TC, resonancia magnética (RMN) o ecografía abdominal. En esta categoría se incluiría métodos más recientes como la elastografía hepática (EH): el FibroScan[®].

El “test” no invasivo ideal debería ser simple, bien aceptado por nuestros pacientes, barato, reproducible y específico para fibrosis hepática (y para actividad necroinflamatoria si fuera posible). No debería verse influenciado por

estados patológicos concomitantes, debería poseer una vida media y una excreción conocidas y, por último, ser sensible y reproducible.

1.4.2.1 Pruebas de función hepática

Desarrollados y utilizados desde hace muchos años, permiten evaluar la función hepática. Facilitan un buen diagnóstico en estadios avanzados, pero no permiten discriminar estadios precoces. Esto, unido a su complejidad de aplicación, ha hecho que hayan caído en desuso.

1.4.2.2 Marcadores serológicos

1.4.2.2.1 Marcadores directos

Son los marcadores serológicos relacionados con el proceso de fibrogénesis. La fibrosis produce un aumento en el depósito de MEC, por lo que la detección precoz de un aumento de proteínas de MEC permite obtener una aproximación al proceso fibrogénico. Existen múltiples aproximaciones, midiendo niveles de colágeno circulante o sus productos de degradación, así como otras proteínas como el ácido hialurónico o metaloproteasas, y sus inhibidores, implicadas en el proceso de degradación de la MEC.

Autor	Marcador	Utilizado en:	Características	Función principal
McHutchison ⁶⁸ , Murawaki ⁶⁹ , Halfon ⁷⁰ , Pares ⁷¹ , Suzuki ⁷² , Naveau ⁷³ , Santos ⁷⁴ , Montazeri ⁷⁵	AH	VHC, ALCOHOL, HGNA, VHB	Componente MEC	Sintetizado por cél. estrelladas y degradado en cél. endoteliales del sinusoide hepático
Santos ⁷⁴ , Walsh ⁷⁶	Laminina	VHC, HGNA	Co-expresada con colágeno IV en membrana basal	Incrementada en etiología viral
Tran ⁷⁷ , Saitou ⁷⁸	YKL-40	ALCOHOL, VHC	Glicoproteína de cartílago	Implicada en el remodelado y degradación de la MEC
Sakugawa ⁷⁹ , Murawaki ⁸⁰ , Walsh ⁷⁶ , Saitou ⁷⁸ , Santos ⁷⁴	Colágeno tipo IV/dominio 7s	VHC, HGNA	Principal colágeno de la membrana basal	Aumento según aumenta la gravedad de la fibrosis
Guecho ⁸¹ , Pares ⁷¹	Procolágeno III	VHC, ALCOHOL	Propéptido	Aumenta durante el depósito y remodelado de la MEC
Boeker ⁸² , Murawaki ⁶⁹	MMP-2	VHC	Colagenasa	Correlación con fibrosis
Boeker ⁸²	TIMP-1	VHC	Inhibidor de metaloproteasa	Inhibidor de colagenasas
Patel ⁸³	Varios	VHC	AH+TIMP- 1+ α_2 Mglobulina	Mayor eficacia

Tabla 11. Marcadores directos de fibrosis hepática.

VHC: hepatitis C, HGNA: hígado graso no-alcohólico, VHB: hepatitis B, AH: ácido hialurónico, MMP-2: Metaloproteasa 2; TIMP-1: Inhibidor tisular de metaloproteasa 1, α_2 M: α_2 -macroglobulina.

En la tabla 11 se resumen las características principales de los marcadores directos, así como los estudios y etiologías en los que han sido estudiados. El marcador más estudiado es el ácido hialurónico (AH), especialmente en la infección por el VHC, VHB y hepatopatía alcohólica. Su principal ventaja radica en la discriminación entre fibrosis significativa y ausencia de fibrosis con áreas bajo la curva (AUROC) entre 0,78 a 0,98 (ver tablas 12 y 14). También merece alguna mención el estudio del colágeno tipo

IV, el principal componente de la membrana basal, y en especial el estudio del dominio 7s. Al igual que el AH, su principal ventaja radica en la detección de fibrosis significativa, con resultados levemente superiores en el caso del dominio 7s. Los resultados para el resto de marcadores pueden verse también en la tabla 12.

Las colagenasas y sus inhibidores también han sido utilizados como marcadores de fibrosis, principalmente en la infección por el VHC. Su ventaja en este caso reside en la detección de estados avanzados de fibrosis; esto es, en la detección precoz de cirrosis (AUROC para MMP-2: 0,97).

Otras sustancias implicadas en el proceso de fibrogénesis también han sido estudiadas, como la detección de citocinas (TGF- β o el TNF- β ⁸⁴), si bien su efectividad parece ser menor que aquellos marcadores de producción o degradación de MEC.

Marcador	Enfermedad	Sensibilidad	Especificidad	AUROC
Marcadores Directos				
AH	VHC	75-79%	80-100%	0,82-0,92
	VHB	91%	98,2%	0,98
	Alcohol	87%	93%	0,79-0,91
	HGNA	66-85%	68-91%	0,78-0,87
Laminina	VHC	80%	83%	0,82
	HGNA	82%	89%	-
YKL-40	Alcohol	88,5%	83%	-
	VHC	78%	89%	0,81
Colágeno tipo IV	VHC	73-80%	81-85%	0,83
	HGNA	64%	89%	-
Dominio 7s colágeno IV	VHC	74-83%	75-88%	-
	HGNA	70%	81%	0,83
Procolágeno III	VHC	60-78%	74-75%	0,69
	Alcohol	80%	87%	0,87
MMP-2	VHC	7-75%	70-100%	0,59
TIMP-1	VHC	67%	68%	0,71
AH+TIMP-1+α_2M	VHC	77%	73%	0,83
Marcadores Indirectos				
APRI	VHC	41-91%	47-95%	0,69-0,88
	VIH/VHC	51%	91%	0,8
Forns	VHC	79,8-94%	95-98,3%	0,78-0,86
	VIH/VHC	43%	96%	0,77
Fibrotest®	VHC	65-87%	59-80,6%	0,74-0,87
	VIH/VHC	90%	60%	0,85
	VHB	34%	93%	0,78
	Alcohol	88%	60%	0,84
FPI	VHC	85-96%	94-98%	0,77

Tabla 12. Efectividad diagnóstica de los marcadores no invasivos (directos e indirectos) en la detección de fibrosis significativa (METAVIR F \geq 2). Adaptada de Sebastián et al.⁸⁵

AUROC: área bajo la curva ROC, VHC: hepatitis C, HGNA: hígado graso no-alcohólico, VHB: hepatitis B, AH: ácido hialurónico, MMP-2: Metaloproteasa 2; TIMP-1: Inhibidor tisular de metaloproteasa 1, α_2 M: α_2 - macroglobulina, FPI: fibrosis probability index

Aparte del uso individual de estos marcadores se han desarrollado de múltiples escalas con varios marcadores de fibrosis, en un intento de aumentar la eficacia diagnóstica^{83, 86} En conjunto, la utilización de marcadores directos parece permitir la detección de dos estadios separados, fibrosis significativa vs. no fibrosis o especialmente, cirrosis de no cirrosis, sin que hasta el momento sean capaces de distinguir entre estadios intermedios de fibrosis. Los “test” multiparamétricos parecen aumentar la tasa de efectividad, pero dadas las

limitaciones metodológicas de los estudios publicados hasta el momento ninguno puede ser recomendado en sustitución de la biopsia hepática.

1.4.2.2 Marcadores indirectos

Una de las principales limitaciones de los marcadores directos de fibrosis hepática es la dificultad para su utilización en la práctica clínica diaria. Los marcadores indirectos son distintos parámetros analíticos, generalmente fácilmente obtenibles en un análisis rutinario, que permiten estimar de manera indirecta el estadio de fibrosis hepática. En la tabla 13 se resumen algunos de los principales marcadores indirectos.

El primer marcador indirecto de fibrosis hepática sería los niveles de transaminasas; especialmente la razón AST/ALT (AAR). Su mayor ventaja es su simplicidad, si bien su efectividad va a ser muy variable⁸⁷. (tablas 13 y 14)

Autor	Marcador	Utilizado en:	Descripción
Giannini ⁸⁷	AAR	VHC, HGNA	AST/ALT
Wai ⁸⁸ , Macias ⁸⁹	APRI	VHC, VIH/VHC	AST/Plaquetas
Forns ⁹⁰ , Macias ⁸⁹	Índice de Forns	VHC, VIH/VHC	Combinación de edad, plaquetas, gammaGT y colesterol
Islam ⁹¹	GUCI	VHC	Combinación de AST, INR y plaquetas
Imbert-Bismut ⁹² , Myers ⁹³ , ⁹⁴ , Naveau ⁷³	Fibrotest®	VHC, VIH/VHC, VHB y alcohol	Combinación de α_2 M, Apo A1, Bb, gammaGT y haptoglobina
Sud ⁹⁵	VHC	FPI	Combinación de HOMA-IR, edad, colesterol, AST y consumo de alcohol
Callewaert ⁹⁶	Glycocirrho test	Hepatopatía crónica (mayoría VHC)	N-glicanos

Tabla 13. Marcadores indirectos de fibrosis hepática.

VHC: hepatitis C, HGNA: hígado graso no-alcohólico, VHB: hepatitis B, AAR: razón AST/ALT, GUCI: Goteborg University Cirrosis Index, α_2 M: α_2 - macroglobulina, Apo A1: apolipoproteína A1, Bb: bilirrubina, gammaGT: gamma glutamil transpeptidasa, FPI: fibrosis probability index, HOMA-IR: "homeostasis model assesment of insulin resistance".

Sucesivamente se han ido desarrollando un creciente número de índices. El APRI (“AST to platelet ratio index”), desarrollado, especialmente en HCC⁸⁸, posee una buena efectividad diagnóstica en la detección de cirrosis (AUROC: 0,77-0,94). El índice de Forns⁹⁰ permite diferenciar especialmente fibrosis significativa ($F \geq 2$) en pacientes infectados por el VHC. La principal desventaja de ambos es que dejarían a más de la mitad de los pacientes sin clasificar.

Por último, el Fibrotest[®] (Europa) o Fibrosure[®] (EE.UU.) es quizá el test más utilizado y evolucionado. Su mayor ventaja es la de evaluar distintos estadios de fibrosis sin dejar pacientes sin clasificar. Utiliza una combinación de diferentes parámetros (α_2 -macroglobulina, apolipoproteína A1, bilirrubina, gammaGT y haptoglobina), pero el algoritmo no ha sido publicado⁹². Es por lo tanto un “test de pago”, sólo realizado en una serie de laboratorios adscritos a la empresa que lo desarrolló, lo que dificulta su utilización. Los resultados encontrados en los estudios iniciales, sin embargo, no han podido ser completamente validados en otros estudios posteriores^{97, 98}. A pesar de todo esto, el Fibrotest[®] parece superior a otros test desarrollados como el APRI, el índice de Forns o el AH⁹⁹.

Al igual que ocurría con los marcadores directos, existen diferencias metodológicas entre los distintos estudios, así como un número variable de pacientes. Además, estos marcadores deberán ser validados en estudios longitudinales por lo que en la actualidad ninguno puede sustituir a la biopsia hepática en el estadiaje de la fibrosis hepática.

Marcador	Enfermedad	Sensibilidad	Especificidad	AUROC
Marcadores Directos				
AH	VHC	80-100%	79-89,4%	0,85-0,92
	Alcohol	99%	80%	0,93
	HGNA	-	-	0,92
YKL-40	VHC	80%	71%	0,79
Colágeno tipo IV	VHC	60%	61%	-
Procolágeno III	VHC	60-77%	66-74%	0,73
MMP-2	VHC	74-83%	96-100%	0,97
TIMP-1	VHC	100%	56-75%	0,9
Marcadores Indirectos				
AAR	VHC	47-81,3%	55,3-97%	-
	VIH/VHC	38%	77%	0,6
APRI	VHC	38,4-57%	86,7-93%	0,61-0,94
	VIH/VHC	53%	89%	0,79
Fibrotest®	VHC	13-50%	91-98%	0,71-0,87
	VIH/VHC	100%	65%	0,87
	VHB	18%	99%	0,78
	Alcohol	99%	83%	0,95
Glycocirrho test	Mayoría VHC	79%	86%	0,87

Tabla 14. Efectividad diagnóstica de los marcadores no invasivos (directos e indirectos) en la detección de cirrosis (METAVIR F=4). Adaptada de Sebastián et al.⁸⁵

AUROC: área bajo la curva ROC, VHC: hepatitis C, HGNA: hígado graso no-alcohólico, VHB: hepatitis B, AH: ácido hialurónico, MMP-2: Metaloproteasa 2; TIMP-1: Inhibidor tisular de metaloproteasa 1.

En un estudio reciente (figura 10), se intenta evaluar la efectividad de varios de estos test en hepatopatía crónica por VHC, analizando un total de 14 estudios con diferentes índices (APRI, Fibrotest®, Forns, etc.). Aunque se observan múltiples limitaciones metodológicas de unos estudios a otros que dificulta su valoración y comparación, se puede concluir que estos “test” serológicos no invasivos permitirían excluir o confirmar la existencia de fibrosis, pero no son capaces de diferenciar diferentes estadios en un paciente individualmente¹⁰⁰.

Resultados de distintos test de no invasivos de evaluación de la fibrosis hepática

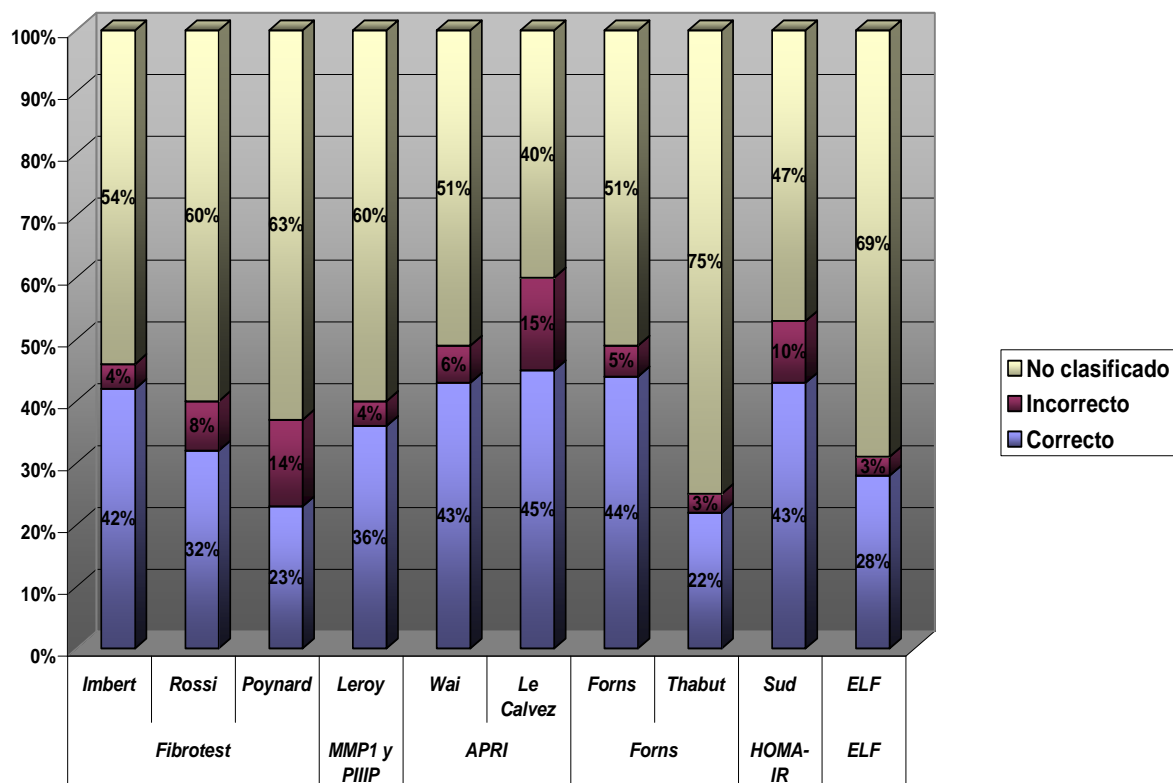


Figura 10. Porcentaje de pacientes adecuadamente clasificados como fibrosis significativa ($F \geq 2$) según diferentes test de valoración de la fibrosis hepática. Adaptado de Parkes et al¹⁰⁰.

1.4.2.3 Métodos físicos

1.4.2.3.1 Ecografía, TC y RMN

Las diversas técnicas de imagen se utilizan para la evaluación periódica de los pacientes con hepatopatía crónica y para la detección de diversas complicaciones. Para la valoración de la fibrosis analizan los cambios morfológicos que se producen en el parénquima hepático en función de la evolución de la enfermedad. Así se puede evaluar tamaño, nodularidad, morfología y variables indirectas, como la presencia de hipertensión portal, etc.¹⁰¹. Además, los modernos aparatos de ecografía con posibilidad de

realización de Doppler, van a permitir una mejor evaluación de la fibrosis y en especial de la cirrosis¹⁰².

En diversos estudios se ha evaluado la eficacia de la ecografía abdominal en el diagnóstico de la fibrosis hepática. Su principal es la detección de fibrosis avanzada/cirrosis, estimándose una eficacia cerca del 80-88%^{101, 103}. Si bien su baja reproducibilidad y su baja sensibilidad para la detección de estados iniciales va a limitar su uso; siendo, además, una técnica muy influenciada por la experiencia del operador¹⁰³.

La TC y la RMN también se han evaluado. Al igual que con la ecografía, su principal ventaja, y a la vez su principal inconveniente es su capacidad de detectar sólo los estadios avanzados de fibrosis. En la evaluación de la efectividad de diversos parámetros de ecografía, TC o RMN¹⁰⁴, se observó que la combinación del diámetro oblicuo mayor del lóbulo hepático derecho, el flujo portal por minuto y la nodularidad del contorno hepático tenía una sensibilidad del 80,36% y una especificidad del 86,6% en el diagnóstico de fibrosis^{104, 105}.

Por último, no conviene olvidar que las técnicas de imagen van a permitir el diagnóstico precoz del carcinoma hepatocelular, siendo una pieza fundamental en el “screening” de esta lesión maligna¹⁰¹.

1.4.3 Elastografía hepática

La elastografía hepática (EH), también llamada elastografía transitoria (FibroScan[®]), es un nuevo método no invasivo de valoración de la fibrosis hepática, con resultados muy prometedores (ver figuras 11 y 12).

Existen diferentes tipos de elastografía: dinámica, estática, transitoria y remota. Todas ellas se basan en el mismo principio físico, en la evaluación de

la velocidad de propagación de diferentes tipos de ondas de presión, en función de las características del tejido.

La elastografía dinámica utiliza imágenes obtenidas mediante RMN y permite la valoración de distintos parénquimas. Sin embargo, presenta inconvenientes sobre el parénquima hepático, dado que el movimiento del hígado con la respiración limita su uso. Además es una técnica lenta, que requiere unos tiempos de adquisición elevados^{106, 107}. Recientemente se ha desarrollado el concepto de elastografía por RMN. Tomando la base de la elastografía transitoria, aplica un aparato que permite desarrollar ondas de presión en los sujetos y utiliza las imágenes de RMN para valorar la velocidad de la onda. Los resultados publicados en la valoración de la fibrosis hepática, aunque preliminares, son prometedores¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

La elastografía estática ha sido aplicada en la valoración de la fibrosis pulmonar o prostática, si bien su utilización sobre el parénquima hepático se ve condicionada por ser muy sensible a condiciones externas, no completamente controlables en el caso del tejido hepático¹⁰⁶. Por último, y sin haber sido completamente evaluada, la elastografía remota permite evaluar la elasticidad de un tejido mediante la creación de ondas vibratorias de baja frecuencia¹⁰⁶.

La elastografía hepática se basa en la medición de la velocidad de una onda elástica en su propagación por el tejido hepático. Para ello, el sistema FibroScan[®] se compone de un pistón o vibrador que induce una onda elástica de baja frecuencia y amplitud (50 Hz) en el parénquima hepático. Montado sobre el eje de este pistón una sonda de ultrasonidos de baja frecuencia (5 MHz) emite pulsos de ultrasonidos que permiten detectar la propagación de esta onda y, por lo tanto, calcular su velocidad (ver figura 13). Todo este

proceso es tremendamente veloz, con un tiempo de 100 ms y no se ve influenciado por interferencias externas.



Figura 11. Sonda de elastografía hepática. En negro puede verse el pistón o vibrador de la misma

1.4.3.1 La técnica

La elasticidad hepática se basa en la evaluación de la velocidad de una onda elástica en el parénquima hepático. La velocidad de esta onda va ser inversamente proporcional a la elasticidad del tejido (en este caso el hígado). De esta forma se puede estimar la fibrosis hepática: a mayor velocidad menor elasticidad y, por lo tanto, mayor fibrosis.



Figura 12. Sistema FibroScan® (Echosens, Paris, Francia)

La onda elástica tiene una velocidad aproximada de 1 m/s, mientras que los pulsos de ultrasonidos tienen una velocidad mayor (1500 m/s), lo que permite la detección de la onda en su propagación. Esto quiere decir que se conoce el espacio recorrido y el tiempo empleado; por lo tanto, se puede estimar la velocidad.

Por otro lado, para hallar la elasticidad, conocida la velocidad de la onda, se emplea la fórmula propuesta por Young. Considerando al hígado un tejido no viscoso y de elasticidad media:

$$E = 3pV_s^2$$

Donde E es la elasticidad hepática, V_s es la velocidad de la onda y p es la densidad del tejido sólido (en el caso del parénquima hepático aproximadamente 1.000 Kg/m^3)¹⁰⁶.

Las mediciones se obtienen por consenso en el lóbulo hepático derecho, a través de un espacio intercostal, con el paciente en decúbito supino y con el brazo derecho en máxima abducción. Estas premisas son necesarias ya que el sistema necesita al menos 6 cm de grosor de tejido sin estructuras vasculares grandes. Una vez que se localiza la zona, se realizan las mediciones. El sistema se encuentra calibrado para realizar estas mediciones entre 25 y 45 mm; esto hace que cualquier estructura que se interponga, como un panículo adiposo grueso, interferirá con la medición. Se estima que la EH valora un cilindro de tejido de 2 cm de longitud por 1 cm de diámetro, lo que es 100 veces mayor que el volumen de una biopsia hepática (figura 13). Se recomienda realizar al menos diez mediciones válidas, si bien en este punto no existe acuerdo entre los autores, encontrando quien considera igualmente válido la realización de cinco mediciones válidas. En un reciente estudio publicado por Ketaneh et al. se demuestra que 5 mediciones válidas podrían ser igualmente eficaces para el diagnóstico de fibrosis avanzada¹¹¹. El sistema registra estas mediciones dando como resultado la mediana de dichas mediciones en kilopascales (KPa). Igualmente facilita el índice intercuartílico de estas mediciones y la tasa de éxito, expresada como el porcentaje de mediciones válidas entre el total de mediciones realizadas.

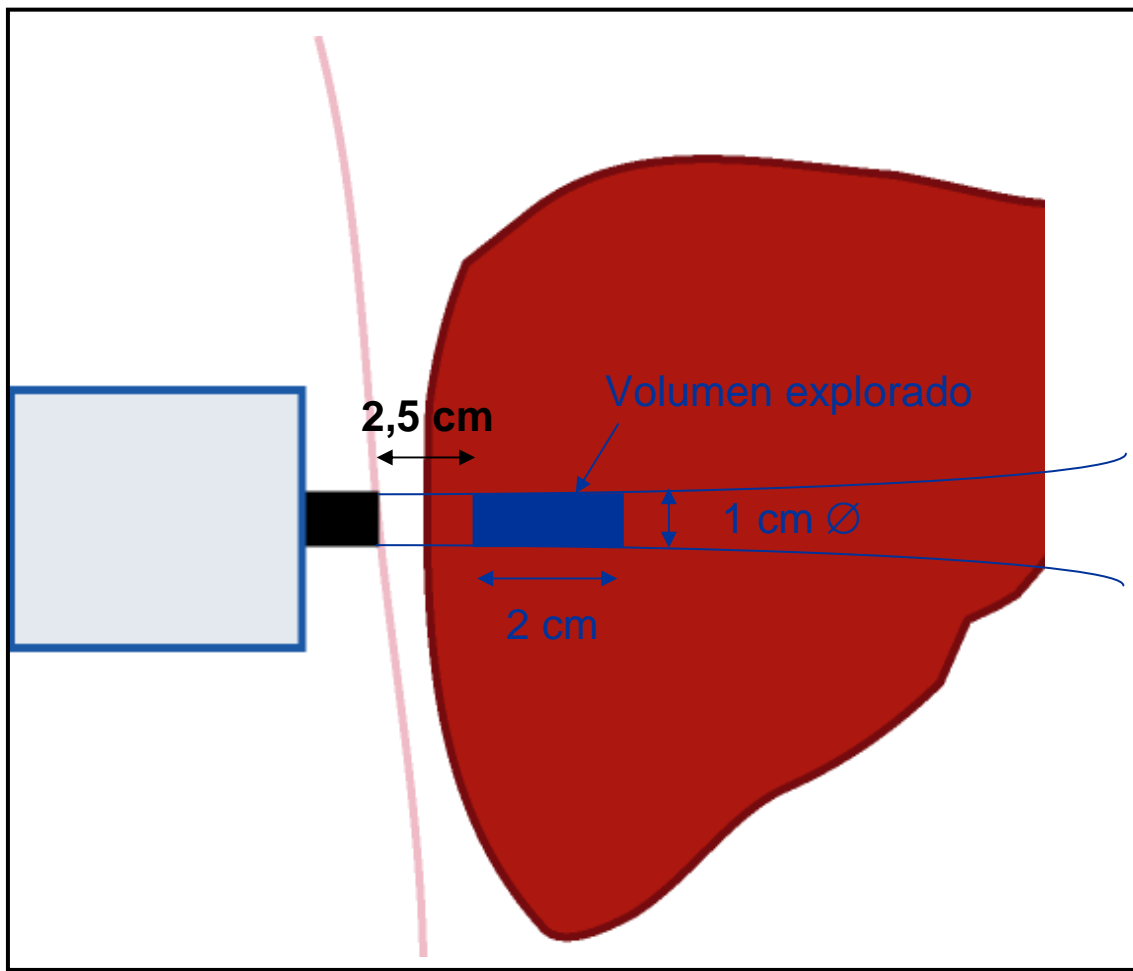


Figura 13. Volumen explorado por elastografía hepática

La prueba es realizada con el paciente en decúbito supino, el brazo derecho en máxima abducción y colocándonos sobre un espacio intercostal, de manera que podamos realizar las mediciones en el lóbulo hepático derecho (figura 14). Aunque es necesario que exista al menos 6 cm de parénquima hepático, esto no impide que podamos movernos sobre un espacio intercostal o sobre los contiguos, permitiendo una valoración más precisa al poder valorar una mayor cantidad de tejido hepático. El paciente nota únicamente una mínima “vibración”, no habiéndose registrado efectos secundarios por la utilización del FibroScan®.



Figura 14. Posición del paciente y del operador durante la realización de la exploración.

Recientemente ha aparecido un breve artículo¹¹² que intenta analizar los factores implicados en el fallo de la técnica, es decir, en qué pacientes resulta imposible conseguir mediciones válidas. Tras examinar un total de 2.114 mediciones, de las cuales se falló en un total de 96 pacientes (4,5%), se analizaron varios factores como edad, sexo, índice de masa corporal, niveles de transaminasas o tipo de hepatopatía. En el análisis multivariante sólo se encontró asociación entre el fallo en la medida y un índice de masa corporal mayor de 28, sin encontrar asociación entre edad, tipo de hepatopatía, sexo o niveles de transaminasas. Por lo tanto, la elastografía de transición es una técnica segura, rápida y accesible para el 95% de los pacientes.

En cuanto a su reproductibilidad, también se ha demostrado tremendamente efectiva. Fraquelli et al.¹¹³ han demostrado una excelente reproductibilidad de la técnica. En dicho estudio se realizaron dos mediciones de EH por dos investigadores distintos, obteniendo una concordancia interobservador de 0.98 (IC 95%; 0.977 a 0,987). El IMC elevado ($>25 \text{ Kg/m}^2$), la esteatosis, o los estadios bajos de fibrosis ($F<2$) se asociaron con una disminución de esta concordancia ($p<0,05$). Por otro lado, la concordancia intraobservador (coeficiente kappa) fue del 0,98 para ambos observadores.

En definitiva, el médico dispone de una novedosa técnica, fácil de realizar, completamente exenta de efectos secundarios y con una alta reproductibilidad, lo que ha abierto un nuevo campo en la valoración de la fibrosis hepática.

1.4.3.2 EH en la hepatitis crónica C

Hasta el momento actual, se han realizado estudios en pacientes con HCC y valorando su utilidad frente a la biopsia hepática; se ha validado en pacientes con HCC y transaminasas normales y ha sido utilizado también en pacientes con coinfección VHC-VIH. A continuación se resumirán brevemente los hallazgos en cada subgrupo de pacientes.

EH y biopsia hepática

La técnica ha sido validada frente a la biopsia hepática en dos grandes estudios, llevados a cabo en Francia^{114, 115}. En ellos, se estudiaron pacientes con HCC a los que se les realizó una biopsia hepática y la medición de la elasticidad hepática mediante EH. Los resultados de la biopsia fueron considerados el “Gold Standard” y se definieron los mejores puntos de corte para cada estadio de fibrosis.

Los resultados de estos dos estudios son muy similares, encontrando sólo ligeras variaciones en cuanto a los puntos de corte. El primero¹¹⁴ es un estudio multicéntrico que implicó a tres hospitales, obteniendo un total de 251 pacientes con ARN-VHC positivo y transaminasas elevadas. En este grupo de pacientes se incluyó un pequeño porcentaje de pacientes con coinfección con VIH, VHB, consumo crónico de alcohol mayor de 60gr/día, así como dos pacientes con trasplante hepático. En el segundo estudio¹¹⁵, por el contrario, los criterios de inclusión y exclusión fueron más estrictos, incluyendo sólo pacientes con monoinfección por VHC y aumento de las enzimas hepáticas, y se estudiaron un total de 183 pacientes. Las características de los pacientes en ambos grupos fueron muy similares, si bien, en el segundo¹¹⁵, se encontraron grados más altos de fibrosis (el 45% de los pacientes presentaron grados de fibrosis por encima de F3, frente a cerca del 30% en el primer estudio¹¹⁴). En cuanto a la biopsia, en ambos estudios se obtuvo una biopsia en fecha próxima a la medición de EH. Igualmente las biopsias se estudiaron mediante el sistema METAVIR por dos anatomopatólogos que desconocían los resultados de otras mediciones. En el estudio de Ziol et al¹¹⁴, se obtuvo un coeficiente kappa de 0,99, mientras que en el de Casterà et al¹¹⁵, el coeficiente kappa fue 0,61. En cuanto a la EH, ambos estudios coinciden en su realización, tomando como válidos aquellos pacientes con al menos 10 mediciones válidas y una tasa de éxito mayor del 60%.

En ambos estudios se obtuvo correlación positiva entre el grado de fibrosis hepática y la elasticidad hepática medida mediante EH. Por otro lado, el estudio multivariante, realizado por Ziol et al¹¹⁴., sólo se encontró correlación

entre fibrosis y elasticidad hepática, sin encontrar correlación con actividad necroinflamatoria ni con grado de esteatosis.

Los resultados de las curvas ROC, áreas bajo la curva, puntos de corte, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, quedan expresados en la tabla 15.

	<i>Ziol et al¹¹⁴</i>	<i>Castera et al¹¹⁵</i>	<i>Foucher et al¹¹⁶</i>
N	251	183	354
Tipo de pacientes	VHC VHC/VHB VHC/VIH VHC y alcohol	VHC solamente	VHC, VHB, HGNA, Alcohol, etc.
% pacientes con F\geq3	30%	45%	41%
Biopsia y EH en el mismo día	91%	100%	100%
Coefficiente kappa	0,99	0,61	
AUROC (95% CI)			
F \geq 2	0,79 (0,73-0,84)	0,83 (0,76-0,88)	0,80 (0,75-0,84)
F \geq 3	0,91 (0,87-0,96)	0,90 (0,85-0,94)	0,90 (0,86-0,93)
F=4	0,97 (0,93-1,00)	0,95 (0,91-0,98)	0,96 (0,94-0,98)
Punto de corte óptimo (KPa)			
F \geq 2	8,74	7,1	7,2
S	0,55	0,67	0,64
E	0,84	0,89	0,85
VPP	0,87	0,95	0,90
VPN	0,51	0,48	0,52
F \geq 3	9,56	9,5	12,5
S	0,84	0,73	0,64
E	0,85	0,91	0,85
VPP	0,71	0,87	0,90
VPN	0,93	0,81	0,52
F=4	14,52	12,5	17,6
S	0,84	0,87	0,77
E	0,94	0,91	0,97
VPP	0,76	0,77	0,91
VPN	0,96	0,95	0,92

Tabla 15. Resultados de Elastografía hepática frente a biopsia.

AUROC: área bajo la curva ROC, **S:** sensibilidad, **E:** especificidad, **VPP:** valor predictivo positivo, **VPN:** valor predictivo negativo.

En un trabajo posterior de Foucher et al¹¹⁶ se realizó la misma comparación entre EH y biopsia hepática, pero en pacientes con distintas etiologías de enfermedad hepática. Se incluyeron pacientes con HCC, HCB, hepatopatía alcohólica, hemocromatosis, hígado graso no alcohólico (HGNA) y un pequeño porcentaje denominado como “otras”, sin especificar origen. Se realizó biopsia y EH en el mismo día, siendo estudiadas las biopsias por un mismo patólogo y mediante el sistema METAVIR. En cuanto a la EH, se consideraron como válidos aquellos pacientes con al menos 5 mediciones

válidas, obteniendo una tasa de éxito mayor del 30%. Esto puede deberse a la heterogeneidad de la población, incluyendo pacientes en estadio cirrótico (hasta un 40% con $F \geq 3$), con la posibilidad de que dichos pacientes presentaran ascitis, afectando este hecho a los resultados obtenidos con la EH. Igual que en los estudios precedentes se obtuvo una buena correlación entre EH y estadio de fibrosis. Los resultados de las curvas ROC y puntos de corte aparecen resumidos en la tabla 16. Se puede apreciar diferencias entre los distintos puntos de corte, entre los estudios previos^{114, 115} y el de Foucher et al¹¹⁶. Los autores dan una explicación a este hecho, basándose en las distintas poblaciones, mucho más heterogéneas y con distintas patologías. Además en los estudios precedentes^{114, 115}, se obtuvieron los puntos de corte que maximizaran la sensibilidad y especificidad, mientras que Foucher et al¹¹⁶ obtuvieron los puntos de corte con mayor especificidad y valor predictivo positivo.

Nuestro grupo publicó recientemente otro estudio, comparando la EH frente a biopsia hepática en un grupo de pacientes con hepatopatía crónica. En este estudio realizado sobre 103 pacientes, se tomaron principalmente pacientes con HCC (66%), así como con hepatopatías autoinmunes y colestásicas [cirrosis biliar primaria (18%) y hepatitis autoinmune (12%)], hepatopatía por alcohol (3%) etiología idiopática (1%). En la tabla 16 se resumen los hallazgos de este estudio¹¹⁷.

	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
F\geq2 AUROC: 0,74 (IC 95% 0,63-0,83)	4 KPa	94%	33%	88%	50
F\geq3 AUROC: 0,82 (IC 95% 0,58-0,84)	11 KPa	58%	89%	78%	76%
F=4 AUROC: 0,94 (IC 95% 0,87-0,98)	16 KPa	89%	93%	80%	98%

Tabla 16. Resultados del AUROC, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo según los distintos puntos de corte. Adaptado de Gómez-Domínguez et al¹¹⁷.) AUROC: área bajo la curva ROC, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

Mención aparte merece el artículo publicado recientemente por Ganne-Carrie et al¹¹⁸, donde se estudian 1257 pacientes con hepatopatía crónica (VHC, VHB, HGNA, hemocromatosis, etc.), centrándose en validar la efectividad diagnóstica de la EH en la evaluación de fibrosis avanzada (F=4), calculando diferentes puntos de corte según sensibilidad, especificidad, etc. Una de las conclusiones más interesantes aparece al comparar los resultados en función de la causa de la hepatopatía, observando que aquellos pacientes con hepatopatía alcohólica o HGNA presentaban unos valores de EH para F4 mayores que los obtenidos para hepatopatía de etiología viral (VHB y VHC). Los autores invocan la hipótesis de que los distintos patrones de fibrosis (perisinusoidal en alcohol y HGNA o portal en HCC y HCB) van a producir distintos valores de EH. Es decir, serían necesarios diferentes puntos de corte en función de la etiología, por lo que será necesaria la realización de estudios más amplios, con grupos de enfermos separados por etiologías.

Analizando la proporción de falsos positivos y negativos de la técnica se obtuvo un total de resultados falsos positivos de 45 pacientes; de ellos, la mayoría presentaban en la biopsia fibrosis avanzada el 60%, fibrosis

perisinusoidal el 22%; alteración arquitectural el 11% y necrosis masiva el 6%. Los resultados falsos negativos se observaron en un total de 35 pacientes; la existencia de cirrosis fue demostrada por anatomía patológica en todos los casos, si bien se encontró una elevada tasa de cirrosis macronodular (28,5%), lo que probablemente pudo influenciar en los resultados de la técnica¹¹⁸.

EH y pacientes con transaminasas normales

Hasta hace pocos años a los pacientes con HCC y transaminasas normales se les consideraba como poco o nulos fibrosadores, con una evolución más lenta de su enfermedad. Sin embargo, se ha demostrado que estos pacientes pueden desarrollar una cirrosis incluso manteniendo cifras de transaminasas normales durante largo tiempo. Por ello, decidir el momento en el que se debe iniciar el tratamiento en estos pacientes es un tema controvertido. Una opción para monitorizar la evolución de estos pacientes es la realización de biopsias hepáticas seriadas, con sus complicaciones y con la baja aceptación del procedimiento por parte de los pacientes. Por todo esto, el desarrollo de nuevas técnicas no invasivas, y, sobre todo, con el reciente desarrollo de la EH se ha abierto un campo muy prometedor para conocer la evolución y optimizar el tratamiento en estos pacientes.

La EH ha sido poco valorada en pacientes con transaminasas normales, habiéndose publicado tan sólo un estudio y dos cartas al director. En el estudio de 42 pacientes con transaminasas persistentemente normales se realizó un seguimiento y se evaluó la progresión mediante la realización de dos biopsias hepáticas¹¹⁹ distanciadas en el tiempo una media de 78,5 meses (rango: 62-87 meses). La elasticidad hepática se evaluó en el momento de la segunda biopsia y así mismo, se estudiaron variables analíticas y otra una valoración de

la fibrosis hepática mediante Fibrotest®. Los resultados según la EH fueron excelentes. Tomando un punto de corte para una fibrosis significativa ($F > 2$) de 8,7 KPa y $F \geq 3$ de 9,6 KPa (según el estudio de Ziol et al¹¹⁴.), se obtuvo una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 100%, siendo mucho mejor en los resultados con el Fibrotest®. Además, la EH permitió valorar adecuadamente el estadio de fibrosis en todos los pacientes en el momento de la segunda biopsia¹¹⁹.

Estos resultados tan prometedores han sido cuestionados en una reciente carta al editor¹²⁰. Para estos autores, la elección del punto de corte es arbitraria y, quizá, debería haber sido explicada dado que estos resultados podrían ser diferentes en función del punto de corte. Por otro lado, también realizaron mediciones de elasticidad hepática mediante EH a 97 pacientes con infección crónica por VHC y transaminasas normales y obtuvieron valores bajos de elasticidad con un valor medio de 4,9 KPa; en dicho trabajo no se aportan datos referentes al estudio histológico¹²⁰.

Por último, nuestro grupo ha publicado un breve estudio evaluando la fibrosis hepática mediante EH en 28 pacientes con transaminasas normales mediante EH y dos métodos no invasivos, como son el índice de Forns y el test de APRI. los resultados obtenidos ha sido similares a los de Casterà et al¹²⁰, con elasticidad media de $6,35 \pm 3,3$ KPa; es decir en ninguno de nuestros pacientes se han observados indicios de fibrosis significativa, independientemente del método utilizado¹²¹.

La EH ha abierto una puerta en la evaluación y seguimiento de los pacientes con transaminasas persistentemente normales, permitiendo obtener una mejor evaluación y ayudando a plantear futuras estrategias terapéuticas.

EH y pacientes con coinfección VIH/VHC

Este grupo de pacientes ya ha sido evaluado parcialmente, en un estudio que incluía un subgrupo de pacientes coinfectados¹¹⁴. Desde el comienzo de la era de la terapia antirretroviral de alta eficacia, la esperanza de vida de los pacientes con infección por el VIH ha aumentado, comenzando a aumentar la importancia de los pacientes coinfectados con VHC y, por tanto, cobrando cada vez más importancia su correcto manejo y tratamiento.

Es bien conocido que la infección por el VIH acelera la progresión de la fibrosis producida por el VHC. Esto es debido a que estos pacientes son o han sido consumidores importantes de alcohol, están inmunodeprimidos, y consumen fármacos, como ciertos antirretrovirales, que promueven el daño hepático y el desarrollo de fibrosis. Se cree que aproximadamente el 46% de los pacientes mayores de 40 años coinfectados con VIH/VHC van a presentar estadios avanzados de fibrosis e incluso cirrosis. Por otro lado, la presencia de infección por el VHC se ha visto implicada hasta en el 50% de los fallecimientos en pacientes VIH positivos debido a complicaciones de la cirrosis como fallo hepático, hemorragia gastrointestinal por varices gastroesofágicas, ascitis, encefalopatía o hepatocarcinoma.

Por todo esto, queda patente la importancia de una correcta evaluación del estadio de la enfermedad hepática en este grupo de pacientes. Hasta el momento la única prueba disponible, y el “patrón oro”, continúa siendo la biopsia hepática. Recientemente han aparecido dos estudios que valoran la eficacia de la EH^{122, 123}.

El primero es un estudio multicéntrico, realizado sobre 72 pacientes coinfectados VIH/VHC¹²², evaluándose la eficacia de la EH (con al menos 5

mediciones válidas y una tasa de éxito >30%) frente a biopsia hepática (según el sistema METAVIR), así como otros marcadores no invasivos (recuento plaquetario <140G/L como marcador de cirrosis hepática, el índice de APRI, la tasa AST/ALT >1 como marcador de cirrosis también y el FIB-4). Los resultados son superponibles a los ya expuestos, con una correlación entre elasticidad hepática y fibrosis significativa (τ -b=0,48; $p < 0,0001$). En este caso se estudió el punto de corte para cirrosis (F=4) en función de la especificidad deseada, no el punto de corte óptimo tanto para sensibilidad como especificidad. Para una especificidad mayor del 90% se obtuvo un punto de corte de 11,8 KPa, mientras que para una especificidad mayor del 95% fue de 14,6 KPa. La correlación entre fibrosis y otros test no invasivos fue significativamente mejor para la EH que para la demás pruebas. Como queda demostrado en este estudio, es difícil concretar el punto de corte óptimo para cirrosis, sobre todo en pacientes con valores entre 11,8 y 14,6 KPa. Si bien esto va a tener una importancia clínica limitada, dado que la proporción de pacientes en esta situación es mínima y una pequeña variación en el punto de corte no va a ser de gran relevancia. Además, hay que tener en cuenta que la elasticidad hepática informa de la cuantía de fibrosis hepática, sin que pueda distinguir entre fibrosis avanzada y extensa con formación de nódulos de regeneración frente a la cirrosis establecida¹²².

El estudio realizado por Barreiro et al¹²³. Se incluyeron 283 pacientes coinfectados por VHC/VIH, utilizando la EH para evaluar el estadio de fibrosis y tomando como punto de corte para fibrosis significativa (F \geq 2) 7,1 KPa, según los datos de Casterà et al¹¹⁵. A todos los pacientes se les realizaron al menos 10 mediciones válidas, con una tasa de éxito media mayor del 87%. Se realizó

un análisis uni y multivariante, evaluando distintas variables como genotipos virales, edad, sexo, niveles de transaminasas e índice de masa corporal, encontrando que la infección con VHC de genotipo 3 era el factor independiente que con más fuerza se asoció a fibrosis significativa ($F \geq 2$) (OR, 4,3; 95% CI, 1,4-13,33)¹²³.

1.4.3.3 Otras aplicaciones de la EH

1.4.3.3.1 EH e hipertensión portal y otras hepatopatías crónicas

Recientemente se ha demostrado la efectividad de la EH para descartar la presencia de varices esofágicas significativas¹²⁴. En estudios aparecidos posteriormente se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa entre la elasticidad hepática y los gradientes de presión portal^{125, 126}, lo que abre la posibilidad de realizar un diagnóstico precoz del riesgo de desarrollar hipertensión portal y, por lo tanto, de evitar sus complicaciones asociadas a esta.

También se ha encontrado una correlación positiva entre el resultado de EH y el riesgo relativo de desarrollar hepatocarcinoma¹²⁷.

También la EH se ha evaluado en patología hepática autoinmune con resultados igualmente positivos en pacientes con fibrosis avanzada^{128, 129}. Igualmente ha sido eficaz en pacientes tratados con metotrexate, tanto en psoriasis¹³⁰ como en enfermedad inflamatoria intestinal¹³¹.

Recientemente han aparecido dos breves estudio en pacientes, coinfectados (VIH/VHC)¹³² o monoinfectados por VHC, con hemofilia¹³³, demostrándose la utilidad de la EH en este subgrupo de pacientes en los que la realización de biopsia hepática es habitualmente imposible. La EH se presenta

como una gran alternativa para la evaluación de la fibrosis hepática y en ambos estudios se demostró que es más precisa que otros “test” no invasivos.

1.4.4 Limitaciones

La EH está contraindicada en menores de 18 años, si bien ya se han desarrollado sondas pediátricas para este grupo de pacientes, y en mujeres embarazadas. Presenta limitaciones ante todo aquello que impida la progresión de la onda elástica como la obesidad, especialmente con el tejido adiposo abdominal, la ascitis o los espacios intercostales estrechos^{114, 115}.

Muy recientemente se ha observado la influencia de una actividad necroinflamatoria masiva sobre la elasticidad hepática¹³⁴. Así, realizando mediciones secuenciales de EH a 31 pacientes con reagudización de su hepatopatía por VHC o VHB, con aumentos importantes de los niveles de transaminasas, se apreció una elevación de los valores de EH de 1,5 a 3 veces por encima de la cifra basal, los valores altos volvían a disminuir al normalizarse los niveles de transaminasas. Este artículo nos acerca a otra posible limitación de la técnica en pacientes con necrosis masiva del tejido hepático, ya que puede influir sobre los valores de elasticidad obtenidos.

1.4.5 Metanálisis

Friedrich-Rust et al.¹³⁵ han analizado un total de 50 estudios con el objetivo de evaluar los resultados de EH para el diagnóstico de fibrosis significativa, grave y cirrosis ($F \geq 2$, $F \geq 3$ y $F = 4$ respectivamente, según el sistema METAVIR). El área bajo la curva ROC (AUROC) para $F \geq 2$: 0,84 (Intervalo de confianza (IC): 0,82-0,86); AUROC para $F \geq 3$: 0,89 (IC: 0,88-0,91) y AUROC para $F = 4$: 0,94 (IC: 0,93-0,95). Al distinguir entre diferentes

etiologías de la enfermedad hepática se consiguió una reducción significativa de la heterogeneidad en el caso de $F \geq 2$, mientras que para el diagnóstico de cirrosis esta diferenciación no influenció en los resultados, poniendo de manifiesto la importancia de la causa de la hepatopatía sobre los resultados de la EH en los estadios más bajos de fibrosis. Si se define la eficacia diagnóstica en función de la AUROC, se puede concluir que esta es perfecta si la AUROC es del 100%, excelente por encima del 90% y buena con valores por encima de 80%. En este estudio también se sugirieron los puntos de corte óptimos para el diagnóstico de fibrosis significativa y cirrosis (ver tabla 17).

Este metanálisis pone de manifiesto dos importantes cuestiones: la primera es la idoneidad de la AUROC como medida de la eficacia diagnóstica; la segunda y más importante, la eficacia del uso de la biopsia hepática como “patrón oro” en todos los estudios. No obstante, la heterogeneidad intra e interobservador de la biopsia hepática puede estar condicionando los resultados de la EH, por lo que es cuestionable la aceptación de un “patrón oro” perfecto para la evaluación de la fibrosis hepática, es decir, que tanto la biopsia, la EH u otros “test” no invasivos se consideran como métodos imperfectos.

	AUROC	IC 95%	Punto de corte
F0-1 vs. F2-3-4	0,85	0,80-0,89	7,65 KPa
F0-1-2 vs. F3-4	0,89	0,88-0,91	n.a.
F0-1-2-3 vs F4	0,94	0,93-0,95	13,01 KPa

Tabla 17. Resultados de AUROC y puntos de corte para el diagnóstico de fibrosis significativa y cirrosis¹³⁵. Abreviaturas: AUROC: Área bajo la curva ROC; IC: Intervalo de confianza. KPa: kilopascales. Todos los estadios de fibrosis según METAVIR.

En dos estudios publicados se confirman los datos previos^{136, 137}. En el primero¹³⁶ se hace más hincapié en la efectividad de la EH para evaluar $F \geq 4$, mientras que el segundo¹³⁷ se centra sobre todo en el análisis de pacientes con HCC únicamente, con resultados de AUROC medio para $F \geq 2$ de 0,83 (IC95% 0,03-1) y para $F=4$ de 0,95 (IC95% 0,87-0,99)¹³⁷

Por tanto, la EH es una prueba diagnóstica eficaz, en especial para la evaluación de fibrosis avanzada. Es más precisa que otros métodos no invasivos y, aunque no puede sustituir a la biopsia hepática, es una prueba adecuada para la valoración de la fibrosis especialmente en pacientes con HCC. Hasta el momento no se disponen de estudios a largo plazo, pero es plausible pensar que será muy útil una evaluación correcta y segura de la fibrosis hepática durante un seguimiento prolongado, ayudándonos a un mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad y de la efectividad de los diferentes tratamientos sobre la fibrosis.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis

La fibrosis hepática es el factor predictor de morbi-mortalidad más importante en la HCC. El adecuado conocimiento y manejo de los factores que determinan la fibrogénesis se ha convertido en un objetivo primordial en estos pacientes. Desde su introducción a finales de los años ochenta, el tratamiento antiviral ha progresado en eficacia con el fin de conseguir la erradicación de la infección por el VHC y la consiguiente modificación de la historia natural de la enfermedad. Incluso, en casos de no curación se ha sugerido el probable efecto del tratamiento sobre la erradicación de la fibrosis, evitando su progresión. En la práctica clínica resulta muy difícil evaluar correctamente la eficacia del tratamiento sobre la fibrosis hepática. La biopsia es una prueba por lo general mal tolerada por los pacientes y por ello en nuestro medio es difícil conseguir series grandes de pacientes en los que se pueda evaluar la eficacia del tratamiento antiviral.

Aunque en la actualidad la biopsia hepática continúa siendo la técnica diagnóstica de referencia, no es una prueba completamente fiable; además, es un procedimiento invasivo no bien aceptado por los pacientes, cuando se requieren mediciones repetidas de la fibrosis hepática, ya sea con vistas a realizar nuevos tratamientos o para evaluar la eficacia de los aplicados. De entre todos los métodos disponibles, la elastografía hepática (EH) es la prueba no invasiva más eficaz en la evaluación de la fibrosis hepática. Está exenta de efectos secundarios y se puede repetir cuantas veces se considere adecuado en estudios de seguimiento a largo plazo.

En este contexto se plantearon los objetivos para realizar el presente trabajo de Tesis doctoral.

2.2 Objetivos

1. Definir en pacientes con HCC los factores que se asocian con la fibrosis hepática post-tratamiento evaluada mediante EH (niveles de transaminasas, viremia, sexo, edad, IMC, comorbilidades, etc.)
2. Evaluar el efecto (mejoría, empeoramiento o estabilización) del tratamiento antiviral combinado sobre la EH y subsiguientemente sobre la fibrosis hepática en pacientes con HCC según el tipo de respuesta, pauta de tratamiento, tiempo de tratamiento, presencia o no de retratamiento; es decir, valorar la mejoría o agravamiento en el estadio de fibrosis observado tras el tratamiento antiviral combinado y caracterizar qué factores están implicados en los cambios observados.
3. Evaluar la progresión de la fibrosis a lo largo del tiempo de seguimiento en pacientes tratados según sean respondedores o no respondedores; así como analizar el efecto del retratamiento sobre la progresión o regresión de la fibrosis hepática.
4. Caracterizar la seguridad y aceptación de la EH en pacientes con HCC.

PACIENTES Y MÉTODOS

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

3.1.1 Tipo de diseño

Estudio prospectivo abierto, realizado en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario La Princesa.

3.1.2 Ámbito y periodo del estudio

El estudio se llevó a cabo en pacientes valorados en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa, durante el período comprendido entre Mayo de 2005 y Febrero de 2008. El Hospital Universitario de La Princesa es un hospital general público, con acreditación para la docencia post graduado. Tiene adscrita el Área 2 y atiende a una población de 402.265 habitantes.

3.1.3 Selección de la población a estudio

Se seleccionaron aquellos pacientes diagnosticados de HCC remitidos para estudio de EH con los criterios de inclusión y exclusión que se detallan seguidamente:

3.1.3.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con infección conocida por el VHC, demostrable por serología positiva y/o ARN positivo para el VHC.
- Pacientes en los que se obtuvo al menos 10 mediciones válidas de EH y una tasa media de éxito >50%

- Pacientes que aceptaron el consentimiento informado para la exploración.

3.1.3.2 Criterios de exclusión:

- Mujeres en gestación.
- Pacientes con ascitis conocida.
- Coinfección demostrada por otros virus hepatotropos como VIH o VHB, o enfermedad crónica hepática conocida de otra etiología (alcohol, autoinmune, tóxica, hígado graso no alcohólico, enfermedades por depósito, etc.)
- Consumo de alcohol mayor de 40 gr/día.
- Elevación de transaminasas en el momento de la exploración por encima de tres veces el límite superior de la normalidad.
- Falta de colaboración o de consentimiento por parte del paciente.
- Fallo de la técnica de EH, representado por no obtener al menos 10 mediciones válidas o bien una tasa de éxito <50%.

3.2 Variables analizadas:

A continuación se enumeran aquellas determinaciones evaluadas en los pacientes incluidos.

3.2.1 Variables demográficas:

Se recogieron datos de la edad, sexo e índice de masa corporal de los pacientes, así como enfermedades concomitantes.

3.2.2 Determinaciones de laboratorio:

Se obtuvieron determinaciones de bioquímica: niveles séricos de GOT, GPT, gammaGT, bilirrubina total, albúmina, colesterol. Las determinaciones se obtuvieron mediante autoanalizador multicanal.

Determinación		Valor de referencia
Bioquímica		
GOT		5-45 U/L
GPT		5-45 U/L
gammaGT		3-52 U/L
Bilirrubina total		0,2-1 mg/dL
Albúmina		3,2-5,5 g/dL
Colesterol total		
Hematología		
Hemoglobina	Hombre	14-18 g/dL
	Mujer	12-16 g/dL
Leucocitos		4,8-10,8 x 10 ⁶ /μL
Plaquetas		130-400 x 10 ³ /μL
Coagulación		
Actividad de protrombina		70-120%

Tabla 18. Valores de referencia de las variables de laboratorio analizadas.

Se obtuvieron determinaciones de hematología: hemoglobina, leucocitos y plaquetas. Estas determinaciones se realizaron mediante autoanalizador coulter-counter. Por último se determinó la actividad de protrombina como estudio para valorar el estado de coagulación del paciente.

Los valores de referencia para cada determinación pueden verse en la tabla 18

3.2.3 Variables relacionadas con la hepatitis crónica C

La presencia de infección crónica por VHC fue confirmada en todos los pacientes por la presencia de anticuerpos frente al VHC mediante test de ELISA-3 (Inno-LIA Ab III, Abbott), así como por viremia positiva mediante técnica de PCR cuantitativa (Cobas Amplicor® HCV test, v 2.0, Roche

diagnostics, NJ, USA). Igualmente en los pacientes disponibles se obtuvieron datos del genotipo viral.

3.2.4 Variables relacionadas con el tratamiento antiviral combinado recibido

Desde el punto de vista terapéutico se obtuvieron datos de los tratamientos realizados, fecha, tipo de tratamiento y pautas antivirales, duración y respuesta terapéutica. Igualmente, se cuantificaron el número de tratamientos, la presencia o no de retratamiento y el tiempo de tratamiento total recibido. Con estos datos se determinó también el tiempo transcurrido en meses desde la realización del primer tratamiento hasta la fecha de realización de la EH, así como del tiempo desde el último tratamiento.

3.2.5 Categorización de variables cuantitativas

Con el fin de evaluar la evolución de la fibrosis hepática se realizó una categorización de variables cuantitativas según se expresa en la tabla 19:

Variable cuantitativa	Categorías	Variable
Edad	Edad >60 años	<i>Edad > 60 años</i>
	Edad ≤60 años	<i>Edad ≤ 60 años</i>
IMC	IMC ≥25 Kg/m ²	<i>Sobrepeso/obesidad</i>
	IMC <25 Kg/m ²	<i>Normal</i>
Genotipo viral	Genotipos 1 y 4	<i>Genotipo 1</i>
	Genotipos 2 y 3	<i>Genotipo no 1</i>
Actividad necroinflamatoria	A0 y A1	<i>Actividad necroinflamatoria leve</i>
	A2 y A4	<i>Actividad necroinflamatoria moderada-grave</i>
Viremia basal	>600.000 UI/mL	<i>Viremia basal alta</i>
	≤600.000 UI/mL	<i>Viremia basal baja</i>
GOT, GPT, gammaGT, colesterol y plaquetas basales	Por encima de límite superior de referencia	<i>Variable elevada</i>
	Por debajo del límite superior de referencia	<i>Variable normal</i>

Tabla 19. Categorización de variables cuantitativas

3.3 Estudio histológico hepático

Se obtuvieron la fecha de realización de la biopsia hepática así como el resultado diagnóstico de la misma, tanto en cuanto a actividad necroinflamatoria como en el estadio de fibrosis; de igual manera, se calculó el tiempo entre la biopsia y la EH en meses. Todas las biopsias se realizaron mediante técnica percutánea ecodirigida con aguja de Menghini (HEPAFIX®). El estadio de la fibrosis y la actividad necroinflamatoria fueron evaluadas de forma semicuantitativa por un patólogo independiente aplicando el sistema METAVIR (ver tabla 10).

3.4 Medición de la elastografía hepática

Todos los pacientes incluidos fueron reclutados en la consulta monográfica de hepatopatías crónicas del Hospital Universitario de La Princesa. Las mediciones de EH se llevaron a cabo por un mismo gastroenterólogo entrenado para la realización de la técnica y que desconocía previamente los datos clínicos y/o histológicos de los pacientes.

Las mediciones de EH se realizaron mediante FibroScan® (Echosens, Paris, Francia). La técnica se llevó a cabo con el paciente en decúbito supino, con el brazo derecho en máxima abducción, no siendo necesaria preparación previa. Las mediciones se hicieron en el lóbulo hepático derecho, a través del 4º o 5º espacios intercostales, en la línea axilar media. La sonda fue aplicada sobre la piel del paciente, previamente recubierta de una fina capa de gel ecográfico convencional. Gracias a la imagen sonográfica proporcionada por el sistema se localizó y se llevó a cabo el FibroScan® en una zona de al menos 6 cm de espesor del parénquima hepático.

Se realizaron al menos 10 mediciones válidas. No se consideraron exploraciones adecuadas aquellas que no alcanzaron las 10 mediciones válidas o bien la de los pacientes en los que no se obtuvo medición alguna. Igualmente se eliminaron aquellos pacientes en los que no se obtuvo una tasa media de éxito superior al 50%. Se practicó además en algunos pacientes la medición de la EH en al menos 2 puntos, siempre en lóbulo hepático derecho y con al menos 6 cm de espesor de parénquima hepático, para aumentar la representatividad de la medición obtenida.

Los resultados se expresan como la mediana de las mediciones obtenidas, expresados en Kilopascales (KPa), obteniéndose también datos de porcentaje de éxito de la prueba, el índice intercuartílico (IQR) y la relación IQR y mediana de elasticidad (IQR/M) como evaluación de la calidad de la medición realizada.

3.4.1 Elección de los puntos de corte de la EH para los diferentes estadios de fibrosis

Con el fin de comparar la fibrosis hepática antes y después del tratamiento, se convirtieron los resultados de EH a estadios de fibrosis según el sistema METAVIR. Para ello se eligieron los puntos de corte establecidos por Casterà et al (tabla 20)¹¹⁵. La elección de dichos puntos de corte se debió a dos criterios, por una parte el estudio de estos autores es uno de los más amplios publicados con respecto a pacientes con HCC, siendo una población homogénea, de características parecidas a la nuestra (exclusión de alcohol, coinfección con otros virus y otras patologías hepáticas), así como por representar los resultados de su estudio los puntos de corte más bajos y más sensibles de los publicados hasta el momento.

Punto de corte óptimo (KPa) (Casterà et al¹¹⁵)	
F≥2	7,1
S	0,67
E	0,89
VPP	0,95
VPN	0,48
F≥3	9,5
S	0,73
E	0,91
VPP	0,87
VPN	0,81
F=4	12,5
S	0,87
E	0,91
VPP	0,77
VPN	0,95

Tabla 20. Puntos de corte para los diferentes estadios de fibrosis según el sistema METAVIR

3.5 Evaluación de la seguridad y aceptación de la prueba

Se evaluó la aceptación y seguridad de la prueba mediante entrevista personal con cada paciente tras la realización de la exploración tomando nota de los efectos secundarios si los hubiera, así de cómo definir sus preferencias entre estudios mediante EH y la realización de una nueva biopsia hepática o repetidas.

3.6 Estudio estadístico

3.6.1 Estudio descriptivo

Todas las variables fueron analizadas mediante el programa informático SPSS 15.0 de la siguiente forma: Las variables cualitativas se expresaron como proporción en tanto por ciento. Las variables cualitativas fueron expresadas como media \pm desviación estándar.

3.6.2 Factores asociados a la fibrosis hepática (evaluada mediante EH) tras el tratamiento antiviral.

Se evaluó la asociación entre las características basales (incluyendo el tipo y pautas del tratamiento recibido) durante el tratamiento o al final del mismo con los resultados de la EH realizada al final del tratamiento con el objetivo de encontrar las variables que se relacionaban con una mejor o peor evolución de la fibrosis tras la terapéutica antiviral.

Para evaluar la existencia de asociación entre los resultados de la EH y las diferentes variables analizadas, tanto entre las características basales como durante el tratamiento y el seguimiento, se utilizaron las siguientes pruebas estadísticas:

En el caso de variables cualitativas se utilizó la prueba de t de Student en las dicotómicas o ANOVA en las que poseían más de una categoría. En aquellos casos en los que se encontraron diferencias con las pruebas anteriormente citadas y siempre que existieran más de dos categorías se utilizó la prueba post-hoc de Bonferroni, para una completa evaluación de la diferencia encontrada. Para las variables cuantitativas se evaluó mediante correlación, calculando la tau-b de Kendall.

Posteriormente se introdujeron aquellas variables que habían alcanzado significación estadística en un modelo de regresión lineal, con objeto de evaluar las variables que se asociaron de forma independiente con unos mejores o peores resultados de la EH post-tratamiento.

3.6.3 Valoración de la evolución de la fibrosis hepática tras el tratamiento antiviral combinado.

Para la comparación de la fibrosis hepática pre y post-tratamiento se diseñaron tablas de contingencia. Con el fin de evaluar la existencia de diferencias entre las diferentes variables se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon, dado que la fibrosis hepática no sigue una distribución normal. Aquellas variables que habían alcanzado significación estadística se introdujeron en un modelo de regresión logística con el fin de evaluar la existencia de asociación o no entre las mismas.

3.6.4 Progresión de la fibrosis hepática durante el seguimiento. Curvas de supervivencia.

Se evaluó la mejoría, estabilización o empeoramiento del estadio de fibrosis mediante funciones de supervivencia y curvas de Kaplan-Meier, estudiando la diferencia entre variables mediante la prueba de log-rango.

3.7 Consideraciones éticas y legales

El presente estudio de investigación y tesis doctoral se ha realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica y ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario de La Princesa.

Igualmente, cada paciente fue informado de la metodología de la técnica, así como de los riesgos y beneficios de la misma. Todos los pacientes aceptaron de forma voluntaria participar en este estudio.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Estudio descriptivo

4.1.1 Características generales de la población.

Se estudiaron un total de 98 pacientes, de los cuales 12 fueron excluidos (12,24%) por no conseguir al menos 10 mediciones válidas de elastografía hepática (EH) o bien no alcanzar al menos un 50% de éxito en las mediciones.

En los 86 pacientes restantes, la edad media fue de $49,97 \pm 9,28$ años y 61 pacientes eran hombres (70,9%) frente a 25 mujeres (29,1%). El índice de masa corporal (IMC) medio fue de $26,01 \pm 4,2$ Kg/m² (IC 95%: 25,11-26,91 Kg/m²).

En cuanto a la comorbilidad, 4 pacientes presentaban hipertensión arterial (4,7%) y otros 4 diabetes mellitus (4,7%). Un total de 14 pacientes (16,3%) eran fumadores (más de 10 cigarrillos/día). Ninguno de ellos tenía etilismo crónico ni un consumo de alcohol mayor de 30 gr/día. La mayoría de los pacientes presentaron HCC con infección por genotipo 1 (76 pacientes, el 88,37%); un paciente genotipo 2a/2c (1,16%), 7 genotipo 3 (8,13%) y 2 genotipo 4 (2,32%).

En las tablas siguientes (tabla 21 y 22) se expresan las características basales de la población a estudio, así como en función de su respuesta al tratamiento antiviral (RVS vs. recidivantes vs. no respondedores), expresando las diferencias encontradas entre estos grupos.

Por último, en la tabla 23 se expresan los hallazgos en el análisis sanguíneo antes, durante y después del tratamiento antiviral.

	Total Media±DE %	RVS Media±DE %	Recidivantes Media±DE %	No respondedores Media±DE %	p
N	86	34	13	39	
Edad (años)	49,97±9,28	49,68±9,48	48±11,4	50,87±8,45	0,616
Sexo					
Hombres/Mujeres	70,9%/29,1%	69,2%/30,8 %	53,8%/46,2%	79,4%/20,6%	0,21
IMC (Kg/m²)	26,01±4,21	26,16±3,08	23,58±3,24	26,71±4,79	0,121
HTA	4,7%	5,9%	0%	5,1%	0,68
DM	4,7%	2,9%	7,7%	5,1%	0,77
Fumadores	16,3%	14,7%	15,4%	17,9%	0,92
Fibrosis biopsia					
F0-1	20,9%	26,5%	46,2%	7,7%	0,049
F2	44,2%	44,1%	38,5%	46,2%	
F3	22,1%	23,5%	7,7%	25,6%	
F4	12,8%	5,9%	7,7%	20,5%	
Actividad necroinflamatoria biopsia					
Leve/moderada- grave	8,5%/91,5%	8,8%/91,2%	15,4%/84,6%	5,7%/94,3%	0,565
EH (KPa)	10,28±9,09	6,72±3,86	8,56±8,83	13,95±11	0,002
IQR	2,17±2,31	1,55±1,92	2,04±2,31	2,75±2,51	0,87
IQR/M	0,21±0,13	0,21±0,15	0,22±0,11	0,20±0,13	0,908
Tasa de éxito	78±24%	72±24	88±16%	79±24%	0,112
Genotipo 1	90,7%	82,4%	92,3%	97,4%	0,084
Tipo de tratamiento					
PEG- IFN+riba/IFN+riba	81,4%/18,6%	70,6%/29,4 %	84,6%/15,4%	89,7%/10,3%	0,105
Subtipo de tratamiento					
PEG-IFNα2a /PEG- IFNα2b/ IFN monoterapia	51,2%/30,2%/18,6%	52,9%17,6% /29,4%	30,8%/53,8%/15,4%	56,4%/33,3%/10,3%	0,055
Retratamiento	41,9%	38,2%	15,4%	53,8%	0,044

Tabla 21. Características basales de la población. En todos los pacientes y según la respuesta al tratamiento (comparativa RVS vs. recidivantes vs. no respondedores) IMC: índice de masa corporal. Riba: ribavirina. RVS: respuesta virológica sostenida.

	Total Media±DE	RVS Media±DE	Recidivantes Media±DE	No respondedores Media±DE	p
Carga viral (UI/mL)	1021776,5± 1218698,19	917650± 1415619,5	1005538,46± 652146,79	1120351,35± 1199963,66	0,789
GOT (U/L)	71,6±51,84	72,64±56,74	56,08±34,24	75,9±52,51	0,491
GPT (U/L)	113,15±96,97	126,27±120, 246	92,31±50,07	109±86,63	0,534
gammaGT (U/L)	69,31±81,72	45,18±33,36	46,69±26,34	97,26±110,11	0,013
F. Alcalina (U/L)	114,6±60,38	117,34±56,6 4	87,15±36,22	121,68±68,15	0,196
Bilirrubina total (mg/dL)	1,73±2,7	1,58±2,32	2,24±3,72	1,66±2,61	0,756
Albúmina (gr/dL)	4,31±0,34	4,3±0,33	4,48±0,31	4,26±0,35	0,166
Colesterol (mg/dL)	162,1±55,52	173,28±62,2 6	165,04±58,7	151,73±47,44	0,258
Triglicéridos (mg/dL)	100,5±46,97	93±52,82	99±32,27	107,42±48,7	0,766
Hemoglobina (gr/dL)	15,08±1,59	15,27±1,53	15,34±1,32	14,85±1,71	0,447
Leucocitos (mm³)	6835±1892	6938±1736	7216±1745	6621±2076	0,576
Plaquetas (mm³)	199930±61116	197090± 52304	223540± 67139	194460±65584	0,317
Act. de protrombina (%)	93,19±11,98%	93,68± 13,52%	97,17±11,92%	91,12±10,18%	0,327

Tabla 22. Características analíticas basales de la población. En todos los pacientes y según la respuesta al tratamiento (comparativa RVS vs. recidivantes vs. no respondedores).

Variable	Mes 0 Media±DE	Mes 3 Media±DE	Mes 6 Media±DE	Mes 12 Media±DE	Mes 18 Media±DE
GOT (U/L)	71,6±51,84	45,93±67,66	37,22±38,09	33,02±32,12	36,77±30,61
GPT (U/L)	113,15±96,97	49,37±67,64	41,46±41,02	36,81±41,02	49,09±47,06
gammaGT (U/L)	69,31±81,72	49,24±63,14	38,79±37,65	42,47±83,99	37,76±83,99
F.Alc. (U/L)	114,6±60,38	103,05±54,5	98,52±51,93	94,86±55,67	96,18±56,58
Bb.T. (mg/dL)	1,73±2,7	1,14±1,67	1,08±1,32	0,8±0,47	0,7±0,47
Alb. (g/dL)	4,31±0,34	4,1±0,6	4,22±0,29	4,24±0,32	4,44±0,33
Colesterol total (mg/dL)	162,1±55,52	151,79±37,62	151,3±36,12	157,71±40,54	175,71±40,54
TG. (mg/dL)	100,5±46,97	133,93±65,73	150,44±71,91	128,18±73,53	114,07±81,77
Leucocitos /mm ³	6835±1892,6	4000±1158,7	3833,6±1332,3	4408,6±2031,8	6420±1489,9
Hb. (gr/dL)	15,08±1,59	12,69±1,42	12,57±1,42	13,3±1,78	15,5±1,22
Plaquetas/mm ³	199930±61116	150880±58100	161330±68919	169280±63612	187680±54175
Act. De Protrombina	93,19±11,98	97,29±16,69	95,83±10,64	93,13±11,09	96,28±9,61
Viremia (UI/mL)	1.021.777±1.218.698	1.583.83,6±415742,3	133.681,6±442.671,58	142.825,8±359.913,94	226.625±555.693,49

Tabla 23. Características analíticas antes, durante y después (mes 0, 3, 6, 12 y 18) del tratamiento antiviral

Como puede observarse, tanto los pacientes que alcanzaron una RVS como los recidivantes o no respondedores, presentaban similares características basales, diferenciándose en cuanto a los estadios iniciales de fibrosis, el porcentaje de pacientes retratados y los niveles basales de gammaGT; e igualmente en cuanto respecta a los resultados de la EH post-tratamiento.

4.1.2 Características histológicas iniciales

A todos los pacientes incluidos se les realizó un estudio histológico basal, con biopsia hepática dirigida por ecografía, previamente al tratamiento antiviral (figura 15). Al acabar la fase terapéutica se les realizó a todos los

pacientes una EH. El tiempo medio transcurrido, entre la biopsia y la realización de la EH, fue de $69,25 \pm 40,63$ meses (IC 95%: 60,54-77,96).

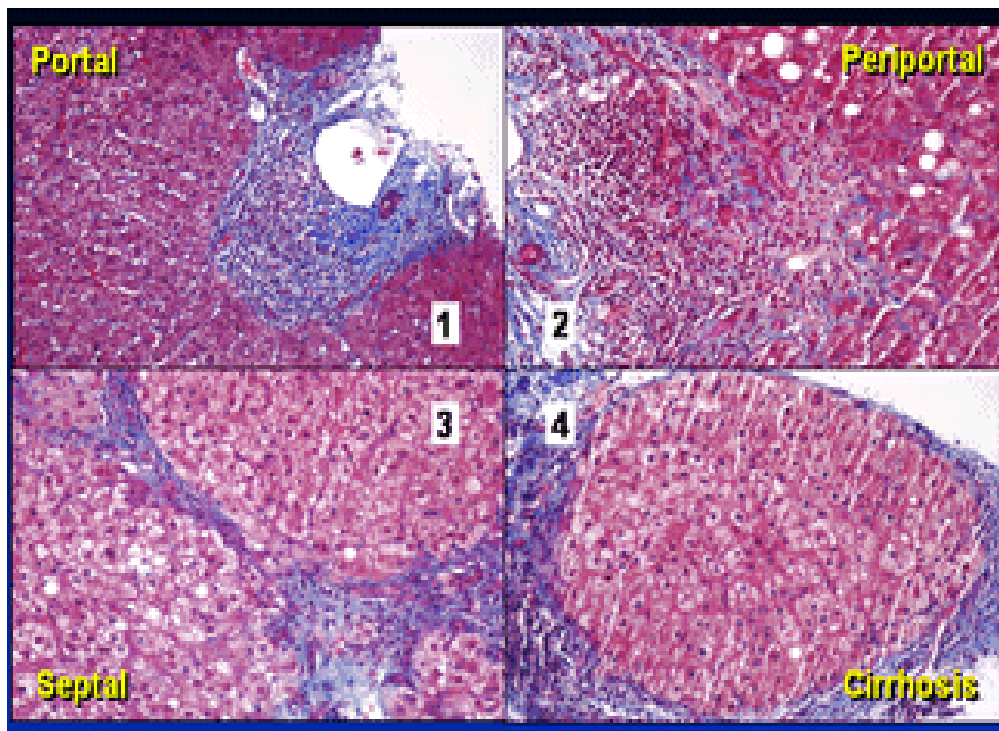


Figura 15. Imágenes de estudio histológico hepático. Estadios de fibrosis hepática. F1 (fibrosis portal), F2 (fibrosis periportal), F3 (formación de septos incompletos) y F4 (cirrosis).

En cuanto al estadio de fibrosis (según METAVIR) basal se encontraron los siguientes resultados:

F0-1=18 pacientes (20,9%)

F2=38 pacientes (44,2%)

F3=19 pacientes (22,1%)

F4=11 pacientes (12,8%)

En cuanto al grado de actividad necroinflamatoria basal se encontraron los siguientes resultados:

A0-1=7 pacientes (8,2%)

A2=55 pacientes (64%)

A3=20 pacientes (23,3%)

En 4 pacientes no fue posible precisar los datos relativos a la actividad necroinflamatoria de la biopsia hepática.

En la figura 16 se resumen los resultados de la biopsia previa al inicio del tratamiento.

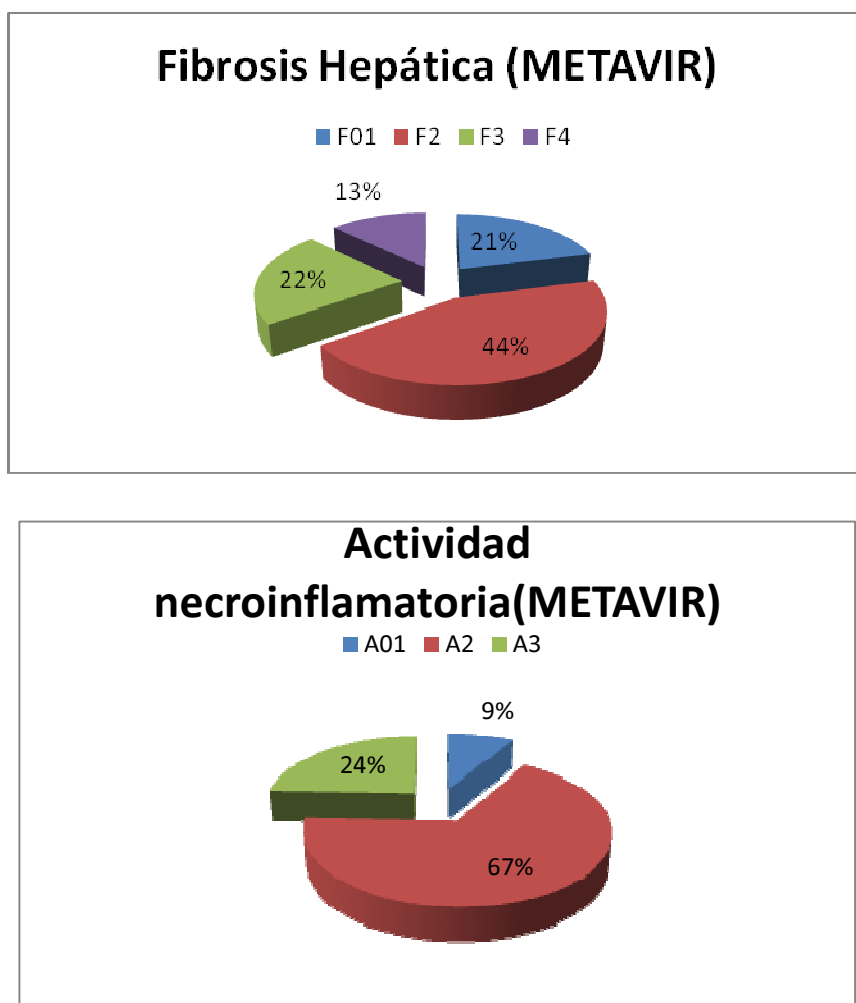


Figura 16. Características histológicas iniciales. Grado de actividad inflamatoria y estadio de fibrosis.

4.1.3 Tratamiento antiviral combinado y respuestas obtenidas

Todos los pacientes recibieron terapia antiviral combinada: 70 fueron tratados con PEG-IFN más ribavirina (81,4%) y 16 con IFN estándar

(recombinante) más ribavirina (18,6%). En cuanto al subtipo de PEG-IFN utilizado, a 44 pacientes se le indicó PEG-IFN α -2b (51,2%), y a 26 PEG-IFN α -2a (30,2%) según la pauta estándar, con la ribavirina ajustada al peso (10,6 mg/Kg/día).

En cuanto al tipo de respuesta obtenida, 34 pacientes alcanzaron una RVS (39,5%), 13 pacientes presentaron una recidiva virológica a los 6 meses de finalizar el tratamiento (15,1%) y, finalmente, 39 pacientes fueron no respondedores (45,3%). En la figura 17 se expresan estos resultados.

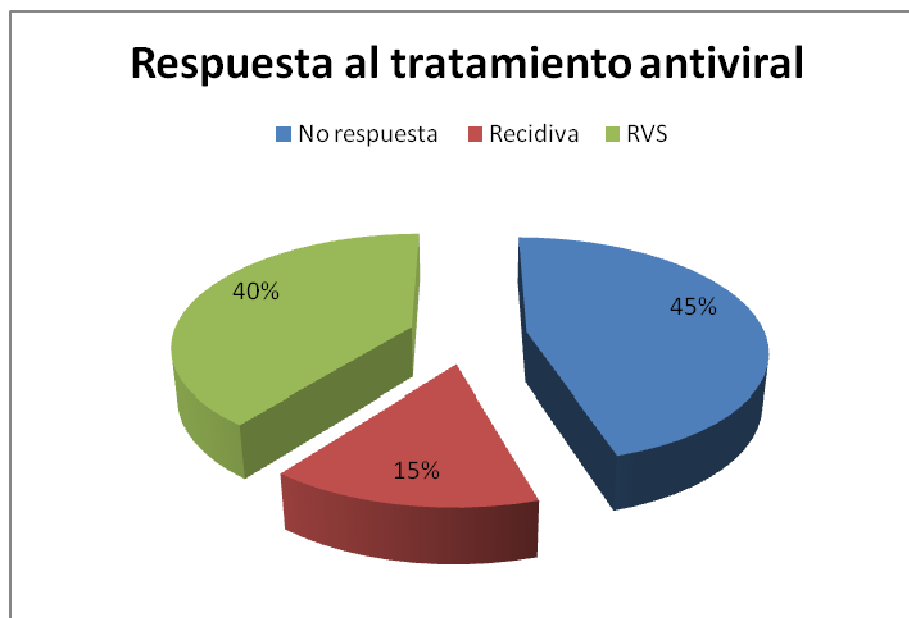


Figura 17. Respuesta al tratamiento antiviral.

Un total de 36 pacientes habían recibido tratamientos antivirales previos (41,9%). De éstos, 20 habían recibido IFN en monoterapia (55,5%), 12 IFN más ribavirina (33,3%) y 2 PEG-IFN más ribavirina (5,55%). Además, 2 pacientes habían recibido previamente IFN en monoterapia e IFN más ribavirina (5,55%).

En los pacientes con genotipo 1 se valoró el cumplimiento, cuantificando las semanas de tratamiento antiviral. Se encontró que el 71,8% de estos

enfermos cumplieron las 48 semanas de tratamiento frente a 23,1% de ellos se retiraron antes de cumplimentar el tratamiento. En 7 pacientes se retiró el tratamiento según protocolo; es decir por no presentar respuesta al mismo en la semana 12; por último en 6 pacientes el tratamiento se suspendió debido a ausencia de respuesta en la semana 24. Adicionalmente en 5 pacientes fue preciso interrumpir el tratamiento antiviral por efectos secundarios e intolerancia (5,81%). En 4 pacientes no se obtuvieron datos de la duración del tratamiento. La media de semanas de tratamiento recibido fue de $40,21 \pm 14,1$ (IC 95%: 36,94-43,48), lo que supone un 83,77% de la pauta terapéutica establecida.

En términos generales tanto la adhesión al tratamiento (100%) como su seguridad fue muy buena, existiendo efectos secundarios graves que requirieran la retirada de los fármacos sólo en el 5,81% de los pacientes

El tiempo medio transcurrido desde el final del tratamiento y la evaluación mediante EH fue de $41,91 \pm 25,77$ meses (IC 95%: 41,91-47.44).

4.1.4 Fibrosis hepática tras el tratamiento antiviral combinado.

Evaluación mediante EH

Se evaluó mediante EH a todos los pacientes una vez terminado el tratamiento. El tiempo medio transcurrido desde el final del tratamiento antiviral y la realización de la medición de la elastografía fue de $41,9 \pm 25,77$ meses. La elasticidad media de $10,28 \pm 9,09$ KPa, con IQR medio de $2,15 \pm 2,31$ KPa. La tasa media de éxito fue de $78,1 \pm 24\%$, muy por encima del 60%. La duración media de la exploración fue de $221,5 \pm 113,4$ seg.

Tomando como puntos de corte los propuestos por Casterà et al¹¹⁵ (tabla 20), el estadio de fibrosis medio fue de F3. Los estadios de fibrosis asignados a los pacientes fueron (figura 18):

F01= 49 pacientes (57%)

F2= 9 pacientes (10,5%)

F3= 7 pacientes (8,1%)

F4= 21 pacientes (24,4%)

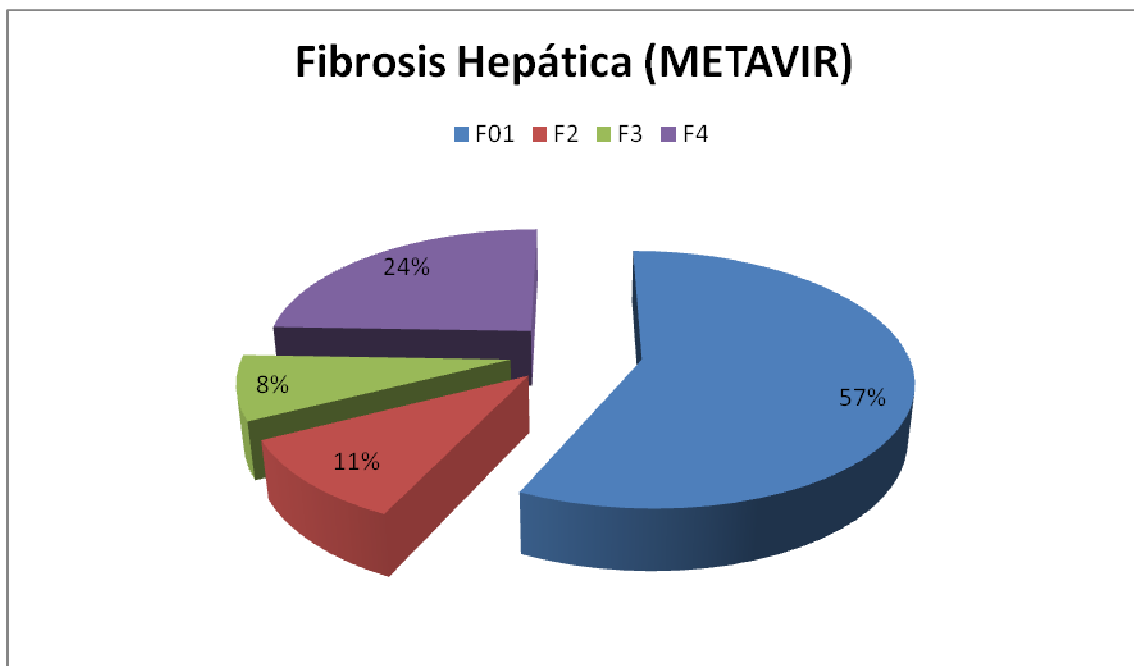


Figura 18. Fibrosis hepática post-tratamiento (evaluada con elastografía hepática)

4.2 Factores asociados a la fibrosis hepática (evaluada mediante EH) tras el tratamiento antiviral

Para evaluar los factores que se asociaban a una fibrosis hepática más o menos intensa tras el tratamiento antiviral, se realizó un estudio analítico buscando qué variables de las recogidas se relacionaban con un mayor o menor resultado en la EH. En concreto se evaluó la asociación entre EH y las características basales de la población incluyendo edad, sexo, IMC, presencia

de hipertensión arterial, diabetes mellitus, consumo de tabaco, genotipo viral y las características histológicas iniciales respecto al estadio de fibrosis y el grado de actividad necroinflamatoria. También se evaluó la asociación frente a las características del tratamiento recibido, incluyendo el tipo y subtipo del mismo, la respuesta terapéutica y la presencia o no de retratamiento. Por último, se evaluó la asociación frente a las diferentes variables analíticas tanto basales como durante y después del tratamiento.

4.2.1 Variables cualitativas

Los pacientes con estadios bajos de fibrosis inicial (diagnosticados por biopsia) presentaron cifras más bajas de EH al finalizar el tratamiento. Estas diferencias encontradas fueron a expensas de los pacientes con cirrosis (F4) frente al resto de estadios de fibrosis, entre los cuales no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de EH media (tablas 24 y 25).

En cuanto a la respuesta al tratamiento, los pacientes con RVS presentaron cifras menores de EH que los que no respondieron. Sin embargo, no se pudieron encontrar diferencias estadísticamente significativas entre la EH media de los pacientes con RVS y los recidivantes (tablas 24 y 26).

Variable		Media±DE (KPa)	p
Sexo	Hombre	10,13±9,7	0,82
	Mujer	10,62±7,55	
HTA	Si	10,55±1,05	0,95
	No	10,26±9,09	
DM	Si	10,02±9,05	0,24
	No	15,52±9,49	
Fumador	Si	7,58±4,2	0,22
	No	10,8±9,69	
Genotipo	1	10,38±9,35	0,74
	No 1	9,28±6,29	
Fibrosis inicial (biopsia)	F01	6,06±1,79	0,000
	F2	8,93±9,4	
	F3	10,31±9,17	
	F4	21,87±9,09	
Actividad necroinflamatoria (biopsia)	Leve	9,21±8,19	0,88
	Moderada-grave	9,68±8,58	
Tipo de tratamiento antiviral	PEG+Ribavirina	11±9,78	0,122
	IFN+Ribavirina	7,1±3,84	
Subtipo de tratamiento	PEG α2b	10,58±7,8	0,26
	PEG α2a	11,71±12,59	
	Intron A	7,1±3,84	
Respuesta al tratamiento	RVS	6,72±3,86	0,002
	No respondedor	13,95±11	
	Recidiva	8,56±8,8	
Retratamiento	Sí	12,82±11,53	0,027
	No	8,44±6,34	

Tabla 24. Resultados de EH para las diferentes variables cualitativas analizadas

Comparaciones múltiples. Test de Bonferroni

a) Estadío de fibrosis hepática en la biopsia

(I) Fibrosis Biopsia	(J) Fibrosis Biopsia	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
F01	F01					
	F2	-2,9260	2,2673	1,000	-9,056	3,204
	F3	-4,3102	2,6064	,612	-11,357	2,737
	F4	-15,8672(*)	3,0326	,000	-24,067	-7,668
F2	F01	2,9260	2,2673	1,000	-3,204	9,056
	F2					
	F3	-1,3842	2,2265	1,000	-7,404	4,636
	F4	-12,9411(*)	2,7131	,000	-20,277	-5,606
F3	F01	4,3102	2,6064	,612	-2,737	11,357
	F2	1,3842	2,2265	1,000	-4,636	7,404
	F3					
	F4	-11,5569(*)	3,0022	,001	-19,674	-3,440
F4	F01	15,8672(*)	3,0326	,000	7,668	24,067
	F2	12,9411(*)	2,7131	,000	5,606	20,277
	F3	11,5569(*)	3,0022	,001	3,440	19,674
	F4					

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0,05.

Tabla 25. Test de Bonferroni. Fibrosis inicial biopsia. Comparaciones múltiples. Variable dependiente: EH

b) Respuesta al tratamiento antiviral

(I) Respuesta	(J) Respuesta	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
No respuesta	No respuesta					
	recidiva	5,3821	2,7300	,156	-1,289	12,053
	RVS	7,2278(*)	2,0001	,002	2,340	12,115
recidiva	No respuesta	-5,3821	2,7300	,156	-12,053	1,289
	recidiva					
	RVS	1,8457	2,7798	1,000	-4,947	8,638
RVS	No respuesta	-7,2278(*)	2,0001	,002	-12,115	-2,340
	recidiva	-1,8457	2,7798	1,000	-8,638	4,947
	RVS					

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0,05.

Tabla 26. Test de Bonferroni. Tipo de respuesta al tratamiento. Comparaciones múltiples. Variable dependiente: EH

4.2.2 Variables cuantitativas

Se evaluó la asociación entre EH y el resto de variables cuantitativas: GOT, GPT, gammaGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, colesterol, albúmina, hemoglobina, leucocitos, plaquetas y actividad de protrombina en el momento basal, a los 3, 6, 12 y 18 meses de la finalización del tratamiento antiviral

De todas las variables analizadas encontramos correlación estadísticamente significativa entre las cifras de EH y la carga viral basal (mes 0) y a los 18 meses, los niveles de transaminasas basales a los 3 y a los 6 meses (GOT; GPT), los niveles de gammaGT basales y los niveles de bilirrubina total a los 3 meses de tratamiento. En todos estos casos la relación observada fue directa. Por otro lado encontramos relación estadísticamente significativa, pero inversa, en el caso de los niveles de colesterol a los 6 y 12 meses de comenzar el tratamiento y con las cifras de plaquetas basales y a los 12 meses. En la tabla 27 se expresan las variables que alcanzaron significación estadística.

Variable			Resultados		
Carga Viral 0m	Coef.	0,153	GPT 18m	Coef. Correlación	0,309
	Correlación			Significación (bilateral)	0,004
	N	83		N	44
Carga viral 12m	Coef.	0,304	gammaGT 0m	Coef. Correlación	0,151
	Correlación			Significación (bilateral)	0,043
	N	61		N	85
GOT 0m	Coef.	0,256	Colesterol 6m	Coef. Correlación	-0,254
	Correlación			Significación (bilateral)	0,005
	N	85		N	60
GOT 3m	Coef.	0,276	Colesterol 12m	Coef. Correlación	-0,189
	Correlación			Significación (bilateral)	0,042
	N	76		N	56
GOT 18m	Coef.	0,326	Bilirrubina 3m	Coef. Correlación	0,181
	Correlación			Significación (bilateral)	0,027
	N	44		N	74
GPT 0m	Coef.	0,194	Plaquetas 0m	Coef. Correlación	-0,162
	Correlación			Significación (bilateral)	0,029
	N	85		N	85
GPT 3m	Coef.	0,246	Plaquetas 12m	Coef. Correlación	-0,187
	Correlación			Significación (bilateral)	0,042
	N	76		N	57

Tabla 27. Correlación (tau- β de Kendall) EH frente a variables cuantitativas. Variables que alcanzaron significación estadística.

4.2.3 Regresión lineal. Estudio multivariante

A continuación, se construyó un modelo de regresión lineal entre las variables que presentaron significación estadística para evaluar una posible interacción entre ellas. Se incluyeron en el modelo sexo, edad y aquellas variables que habían obtenido significación estadística en los estudios previos y, por lo tanto, se había encontrado asociación entre ellas y los resultados de

EH post-tratamiento. En el modelo se incluyeron: la edad, el sexo, la fibrosis inicial (biopsia), el tipo de respuesta al tratamiento (RVS vs. no respondedores vs. recidivas), la presencia o no de retratamiento, la carga viral basal (mes 0), los niveles de GOT, GPT y gammaGT iniciales, los niveles de GOT, GPT y gammaGT en el tercer mes, los niveles de colesterol en el mes 3, 6 y 12 y, por último, los niveles de plaquetas iniciales y a los 12 meses.

Los resultados del estudio multivariante demostraron que la fibrosis inicial, la respuesta al tratamiento y los niveles de colesterol en el 6º mes son variables que se asocian de forma independiente con la EH tras el tratamiento y, por lo tanto, con la fibrosis hepática tras el mismo. Siendo la relación de la respuesta y del colesterol en el 6º mes inversa, mientras que la relación con la fibrosis basal fue directa. Por lo tanto, la respuesta al tratamiento antiviral y los niveles altos de colesterol se asociaron a un menor valor de EH post tratamiento, mientras que a una mayor fibrosis inicial se objetivó un mayor valor de EH tras el tratamiento.

Coefficientes(a)

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
		B	Error típ.	Beta	Límite inferior	Límite superior	B	Error típ.
1	(Constante)	10,397	9,209		1,129	,268	-8,410	29,205
	Edad	-,066	,088	-,094	-,759	,454	-,245	,112
	Sexo	-,444	2,498	-,026	-,178	,860	-5,546	4,658
	Fibrosis Biopsia	2,670	1,132	,371	2,359	,025	,358	4,981
	Respuesta	-3,400	1,097	-,422	-3,100	,004	-5,640	-1,160
	Retratamiento	2,920	1,976	,195	1,478	,150	-1,116	6,955
	Carga viral 0 mes	1,893	2,243	,118	,844	,405	-2,689	6,474
	GOT0m	,068	,061	,428	1,115	,274	-,057	,194
	GOT3m	-,041	,197	-,225	-,210	,835	-,444	,361
	GPT0m	-,014	,024	-,201	-,578	,568	-,062	,034
	GPT3m	,003	,130	,020	,020	,984	-,264	,269
	gammaGT0m	-,065	,045	-,275	-1,451	,157	-,156	,026
	gammaGT3m	,005	,042	,023	,116	,908	-,081	,091
	Colesterol3m	,039	,050	,173	,769	,448	-,064	,141
	Colesterol6m	-,110	,054	-,482	-2,062	,048	-,220	-,001
	Colesterol12m	,030	,036	,142	,844	,405	-,043	,104
	BilirrubinaT3m	3,843	2,281	,215	1,685	,102	-,815	8,501
	Plaquetas0m	,028	,025	,225	1,096	,282	-,024	,079
	Plaquetas12m	-,018	,024	-,160	-,738	,466	-,068	,032

a Variable dependiente: EH

Tabla 28. Estudio de regresión lineal.

4.3 Valoración de la evolución de la fibrosis hepática tras el tratamiento antiviral combinado.

Para esta evaluación se compararon mediante tablas de contingencia la fibrosis hepática encontrada en la biopsia hepática antes del tratamiento frente a la fibrosis objetivada por EH al finalizar el tratamiento. Los puntos de corte utilizados fueron definidos por Casterà et al. en estudios previos (Tabla 20).

Para comprobar la existencia de diferencias entre la fibrosis antes y después se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Se expresan en rojo el recuento de casos con empeoramiento de la fibrosis, en verde los casos de mejoría y en negro los pacientes en los que no se encuentran cambios

4.3.1 Evolución general

Encontramos mejoría de la fibrosis hepática en un total de 38 pacientes (44,18%), 19 empeoraron (22,09%) y 29 no presentaron cambios en el estadio de fibrosis (33,72%). Estas diferencias en la modificación del estadio de fibrosis no se debieron al azar, como se pudo demostrar con el test de Wilcoxon comparando los pacientes que mejoraron vs. pacientes que se mantuvieron igual vs. pacientes con empeoramiento de su fibrosis inicial ($Z: -2,05; p < 0,04$). Ver tabla 29 y figura 19.

		Fibrosis EH				Total
		F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	14	3	1	0	18
	F2	25	3	4	6	38
	F3	10	2	2	5	19
	F4	0	1	0	10	11
Total		49	9	7	21	86

Tabla 29. Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH

En verde pacientes con mejoría de su estadio de fibrosis hepática tras el tratamiento. En rojo aquellos pacientes con empeoramiento. En negro pacientes que no presentaron cambios en su estadio de fibrosis hepática

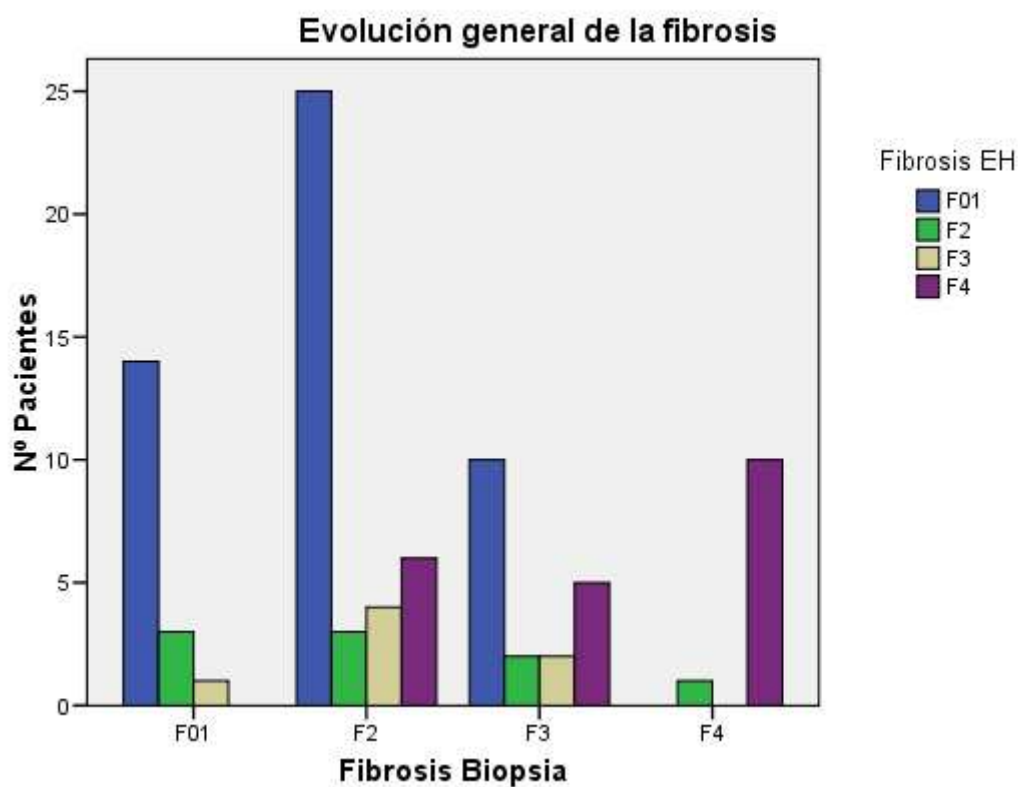


Figura 19. Evolución general de la fibrosis tras el tratamiento antiviral

4.3.2 Análisis estratificado

A continuación, se procedió a un análisis estratificado para evaluar posibles factores de confusión entre las mismas y el estadio de fibrosis.

4.3.2.1 Características demográficas y clínicas basales

Primero se evaluaron las variables demográficas y clínicas basales. Se estudió la probable asociación en relación con la edad, sexo, IMC, consumo de tabaco, genotipo viral y grado de actividad necroinflamatoria en la biopsia hepática. Debido a la escasa muestra de pacientes que presentaron comorbilidad asociada, (4 con HTA y 4 con DM) no se realizó el estudio en estos pacientes.

Para el análisis se categorizaron aquellas variables cuantitativas como la edad (en mayores de 60 años y pacientes con edad menor o igual a 60 años) y el IMC. Este último se dividió en pacientes con IMC normal ($IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$) y pacientes con sobrepeso u obesidad ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$). En cuanto al grado de actividad necroinflamatoria en la biopsia, (según METAVIR) se dividieron los pacientes en actividad leve, (A0 ó A1) y actividad moderada-grave (A2 ó A3).

Se encontraron diferencias que alcanzaron significación estadística en función del sexo y la actividad necroinflamatoria. Los hombres presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al desarrollo de fibrosis. Encontramos mejoría en 29 pacientes, en 20 no encontramos cambios en el estadio de fibrosis y en 12 pacientes se observó un empeoramiento (anexo 1: sección 7.1.1.2. Tabla 1 y figura 1). Por último, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con actividad

necroinflamatoria moderada-grave (36 mejoraron, 23 no presentaron cambios y 16 empeoraron (anexo 1: sección 7.1.1.6. tabla 2)).

Los resultados de las diferentes tablas de contingencia y figuras en relación con estas variables pueden verse en el anexo 1 (sección 7.1.1 del anexo 1).

4.3.2.2 Características del tratamiento antiviral

De igual manera se procedió a evaluar la asociación entre las diferentes características del tratamiento y la evolución de la fibrosis hepática. Se evaluó el tipo de tratamiento antiviral combinado recibido, el subtipo de tratamiento (tipo de PEG-IFN recibido) y tipo de respuesta al tratamiento antiviral (evaluando la RVS vs recidivantes y no respondedores; respuesta al final del tratamiento (RFT), respuesta al 6º mes y respuesta virológica rápida (RVR)). En este apartado se evaluó también la respuesta bioquímica, tanto general, como en pacientes sin RVS. Por último, se valoró el tiempo de tratamiento en pacientes con genotipo viral 1, dado que todos los pacientes con genotipo viral no 1 llegaron hasta el final del tratamiento (24 meses).

También se evaluó de forma global la evolución de la fibrosis en los pacientes que habían recibido tratamiento antiviral previo (retratamiento) frente a aquellos que no lo recibieron. Posteriormente, se evaluó la mejoría o el empeoramiento de la fibrosis en pacientes que recibieron retratamiento en función de su respuesta terapéutica (pacientes recidivantes o no respondedores). Por último se valoró la evolución de la fibrosis hepática en función del tipo de tratamiento previo recibido (IFN en monoterapia, IFN más ribavirina, PEG-IFN más ribavirina o la combinación de los dos primeros).

Tan sólo la respuesta al tratamiento antiviral combinado se relacionó con una mejoría en el estadio de fibrosis, alcanzando significación estadística: en concreto, en los pacientes que alcanzaron RVS (19 mejoraron frente a 3 pacientes que empeoraron), y aquellos con RVR y respuesta al final del tratamiento (RFT). No encontrando diferencias estadísticamente significativas ni entre pacientes recidivantes ni entre no respondedores (ver anexo 1: sección 7.1.2.3. tablas 1 a 8 y figuras 1 a 3).

En pacientes con respuesta bioquímica también encontramos una mejoría global estadísticamente significativa del estadio de fibrosis (18 mejoraron frente a 11 que empeoraron), si bien esta significación no se mantiene en el grupo de pacientes no respondedores que alcanzaron respuesta bioquímica (6 pacientes).

Por último, los pacientes que no recibieron retratamiento presentaron también una mejoría global en su estadio de fibrosis, con diferencias estadísticamente significativa, frente a aquellos pacientes retratados. Tampoco se hallaron diferencias en la evolución de la fibrosis en pacientes retratados que no respondieron al tratamiento antiviral ni en relación con el tipo de tratamiento recibido (ver anexo 1 secciones 7.1.2.5. y 7.1.2.6).

Todos estos resultados, tablas de contingencia y gráficas pueden consultarse en el anexo 1 en la sección 7.1.2.

4.3.2.3 Características virológicas, bioquímicas y hematológicas basales

Se evaluó la evolución de la fibrosis hepática en función de las características analíticas y virológicas basales de los pacientes. Para esto se categorizaron las variables en función de los niveles considerados normales en nuestro laboratorio (tabla 19), separándolas en variables normales, elevadas

(por encima del valor normal) y disminuidas (por debajo, como en el caso de la albúmina o de los niveles de plaquetas). En el caso del ARN-VHC el punto de corte para definir viremia baja se estableció en 600.000 UI/mL.

En este apartado, sólo los pacientes con una viremia basal baja (≤ 600.000 UI/mL) o con niveles de plaquetas por debajo de $130.000/\text{mm}^3$ presentaron una mejoría en su estadio de fibrosis, la cual alcanzó significación estadística. Encontramos mejoría de la fibrosis en 17 pacientes con viremia baja en comparación con 5 pacientes que empeoran. En el caso de los niveles bajos de plaquetas, se apreció mejoría en 33 pacientes frente a 16 con empeoramiento de su estadio fibrosis (ver anexo 1 sección 7.1.3.1; tabla 1 y sección 7.1.3.3, tabla 1).

En cuanto al resto de variables bioquímicas basales evaluadas (GOT, GPT, gammaGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, albúmina y colesterol) no encontramos diferencias que alcanzaran significación estadística. Lo mismo ocurrió con el resto de variables hematológicas evaluadas (hemoglobina basal y leucocitos basales). Todos estos resultados, tablas de contingencia y gráficas pueden consultarse en el anexo 1 sección 7.1.3.

4.3.3 Valoración de las diferencias en la evolución de la fibrosis hepática.

“Test” de Wilcoxon

Se analizaron posibles diferencias en la evolución de la fibrosis (mejoría, empeoramiento o estabilización) en función de las distintas variables y para ello se aplicó la prueba de Wilcoxon. Como puede observarse en las tablas 30 y 31, los pacientes de sexo masculino, con baja carga viral basal, plaquetas basales normales y con una actividad necroinflamatoria en la biopsia hepática moderada-grave (A2-A3), presentaron una mejoría en la fibrosis hepática tras

el tratamiento antiviral, encontrando diferencias estadísticamente significativas mayores que las producidas simplemente por el azar (tabla 30).

	N	Rangos negativos	Rangos positivos	Empates	Z	p
Edad						
>60 años	17	9	2	6	-1,79	0,073
< 60 años	69	29	17	23	-1,39	0,163
Sexo						
Hombres	61	29	12	20	-2,16	0,031
Mujeres	25	9	7	9	-0,35	0,72
IMC						
Sobrepeso/obesidad	34	14	11	9	-0,22	0,81
Normal	25	12	3	10	-1,6	0,107
Fumador						
Sí	14	8	2	4	-1,45	0,145
No	72	30	17	25	-1,66	0,096
Genotipo viral						
1	78	34	17	27	-1,82	0,68
No 1	8	4	2	2	-1	0,317
Actividad necroinflamatoria biopsia						
Moderada-grave	75	36	16	23	-2,26	0,024
Leve	7	1	3	3	-1,13	0,257
Viremia basal						
>600.000 UI/mL	50	19	13	18	-1,1	0,267
≤600000 UI/mL	33	17	5	11	-2,04	0,041
GOT basal						
Elevada	72	31	17	24	-1,66	0,096
Normal	13	6	2	5	-1,02	0,305
GPT basal						
Elevada	81	34	19	28	-1,56	0,117
Normal	4	3	0	1	-1,63	0,102
gammaGT basal						
Elevada	57	25	13	19	-1,71	0,087
Normal	28	12	6	10	-0,88	0,377
Bilirrubina basal						
Elevada	12	7	2	3	-1,15	0,248
Normal	73	30	17	26	-1,66	0,096
Colesterol basal						
Elevado	18	6	3	9	-0,92	0,357
Normal	61	27	16	18	-1,31	0,19
Plaquetas basales						
Disminuidas	13	4	3	6	-0,09	0,928
Normales	72	33	16	23	-2,14	0,032

Tabla 30. Test de Wilcoxon. Valoración de la evolución de la fibrosis hepática. Características basales

	N	Rangos negativos	Rangos positivos	Empates	Z	p
Tipo de tratamiento						
PEG-IFN más ribavirina	70	32	15	23	-1,75	0,079
IFN más ribavirina	16	6	4	6	-1,02	0,305
Subtipo de tratamiento						
PEG-IFN-α2a	26	13	7	6	-0,62	0,535
PEG-IFN-α2b	44	19	8	17	-1,81	0,07
IFN	16	6	4	6	-1,02	0,305
Retratamiento						
Si	36	14	10	12	-0,29	0,767
No	50	24	9	17	-2,53	0,011
Retratamiento en pacientes no respondedores	23	8	10	5	-0,65	0,515
Tipo de tratamiento previo (en pacientes retratados)						
IFN	20	9	4	7	-0,57	0,563
IFN más ribavirina	12	4	5	3	-0,061	0,951
PEG-IFN más ribavirina	2	1	0	1	-1	0,317
IFN e IFN más ribavirina	2	0	1	1	-1	0,317
Tipo de respuesta al tratamiento						
RVS	34	19	3	12	-3,09	0,002
Recidiva	13	6	3	4	-0,74	0,454
No respuesta	39	13	13	13	-0,17	0,864
RVR	40	20	8	12	-2,01	0,044
Respuesta al 6º mes	39	19	7	13	-1,77	0,076
RFT	47	25	6	16	-3,042	0,002
Respuesta bioquímica	33	18	4	11	-2,5	0,012
Respuesta bioquímica en pacientes no respondedores	6	2	2	2	0	1
Semanas de tratamiento (pacientes con genotipo 1)						
48 semanas	56	26	11	19	-1,78	0,075
<48 semanas de tratamiento	18	7	6	5	-0,22	0,822

Tabla 31. Test de Wilcoxon. Valoración de la evolución de la fibrosis hepática. Características del tratamiento y de la respuesta al mismo.

Característicamente, se apreció una mejoría global del estadio de fibrosis sin que pueda achacarse únicamente al azar ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias en cuanto a la evolución de la fibrosis según el tipo de tratamiento antiviral recibido. Sin embargo se apreció una franca mejoría del

estadio de fibrosis hepática en pacientes con RVS al tratamiento antiviral, pacientes no retratados y en aquellos que presentaron RVR y RFT durante el tratamiento (tabla 31).

4.3.4 Estudio de regresión logística. Estudio multivariante

4.3.4.1 Mejoría de la fibrosis hepática.

Se realizó un estudio mediante regresión logística binaria introduciendo en el modelo las variables en las cuales encontramos diferencias en cuanto a la evolución de la fibrosis hepática (respuesta al tratamiento antiviral, presencia de tratamientos previos, viremia basal y plaquetas basales), así como la edad y el sexo. Se excluyeron del análisis variables como la RVR, la RFT o la respuesta bioquímica al considerarlas reiterativas, dado que todas estas variables se refieren en último término a la respuesta al tratamiento antiviral. Se evaluó cómo influyen estas variables sobre la mejoría en la fibrosis hepática.

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1(a)	Edad	,158	,608	,068	1	,795	1,171	,356	3,858
	Sexo	-,060	,524	,013	1	,908	,941	,337	2,629
	Respuesta	-,056	,263	,045	1	,832	,946	,565	1,583
	Retratamiento	,045	,501	,008	1	,929	1,046	,392	2,792
	Viremia basal	-,079	,497	,025	1	,874	,924	,349	2,449
	Plaq. basales	,770	,679	1,284	1	,257	2,160	,570	8,180
	Constante	,039	,923	,002	1	,966	1,040		

a Variable(s) introducida(s): edad, sexo, respuesta, retratamiento, viremia basal, Plaquetas basales.

Tabla 32. Resultados de la regresión logística binaria. Variables en la ecuación

Como se puede ver en la tabla 32, ninguna variable se asoció de manera independiente con una mejoría en el estadio fibrosis hepática.

4.3.4.2 Mejoría/estabilización de la fibrosis hepática

A continuación evaluamos la asociación de estas mismas variables sobre la estabilización o la mejoría de la fibrosis hepática, con los siguientes resultados (tabla 33):

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1(a)	Edad	-1,357	,931	2,124	1	,145	,257	,042	1,597
	Sexo	,880	,648	1,847	1	,174	2,411	,678	8,579
	Actividad Biopsia	-1,522	,975	2,438	1	,118	,218	,032	1,475
	Respuesta	-,944	,389	5,904	1	,015	,389	,182	,833
	Retratamiento	,313	,629	,248	1	,618	1,368	,399	4,689
	Viremia basal	,605	,681	,790	1	,374	1,832	,482	6,961
	Plaquetas basales	,167	,990	,028	1	,866	1,181	,170	8,227
	Constante	,122	1,738	,005	1	,944	1,130		

a Variable(s) introducida(s): Edad, Sexo, Actividad Biopsia, Respuesta, Retratamiento, Viremia basal, Plaquetas basales.

Tabla 33. Resultados de la regresión logística binaria. Variables en la ecuación.

Por lo tanto, podemos concluir que la única variable que se asoció de forma independiente con una ausencia de empeoramiento de la fibrosis hepática fue la respuesta al tratamiento antiviral. [OR: 0,38 (IC95%: 0,18-0,83; $p < 0,05$)].

4.4 Progresión de la fibrosis hepática durante el seguimiento. Curvas de supervivencia

4.4.1 Evolución general de la fibrosis.

Se calculó mediante las curvas de Kaplan-Meier la evolución de la fibrosis hepática a lo largo del tiempo de seguimiento. Primero, evaluando la mejoría de la fibrosis (figura 20); posteriormente, analizando la mejoría o estabilización de la misma (figura 21).

Se consideró como tiempo de evolución el que había transcurrido desde la obtención de la biopsia hepática hasta la realización de las mediciones de EH post-tratamiento (en meses), con una media de $69,25 \pm 40,63$ meses (IC 95%: 60,54-77,96). Se pudieron incluir un total de 52 pacientes (60,46% de los pacientes).

Primeramente evaluamos la mejoría de la fibrosis hepática a lo largo del tiempo, expresando los datos mediante curva de supervivencia (figura 20). La mediana de supervivencia expresa, en este caso, la mediana del tiempo transcurrido para alcanzar la mejoría y fue de 119 meses (IC95%: 81-156)

Posteriormente se valuó la mejoría o estabilización (esto es la ausencia de empeoramiento de la fibrosis hepática). En la figura 21 se puede observar la curva de supervivencia. En este caso la median del tiempo fue de 72 meses (IC95%: 63,3-80,6).

Evolución general de la fibrosis hepática. Pacientes que presentaron mejoría de su fibrosis tras el tratamiento antiviral.

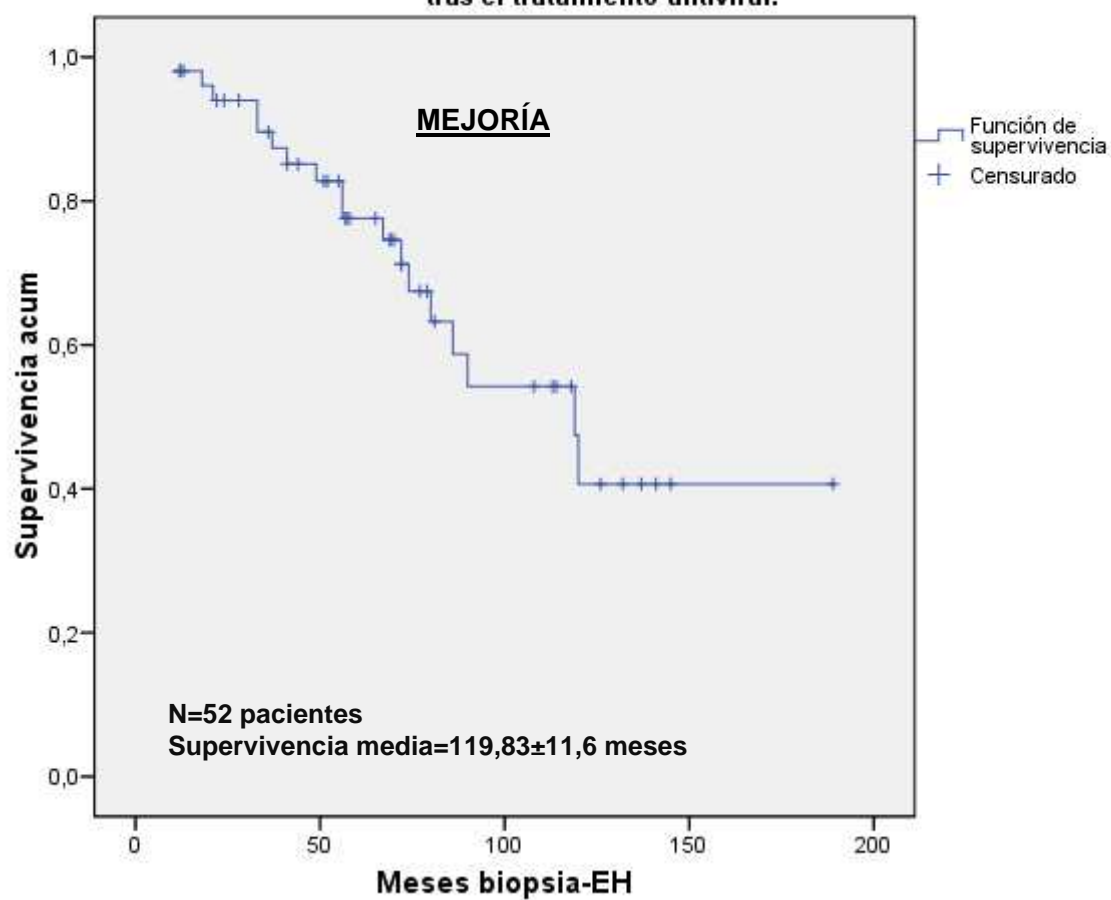


Figura 20. Curvas de supervivencia para la mejoría de la fibrosis hepática.

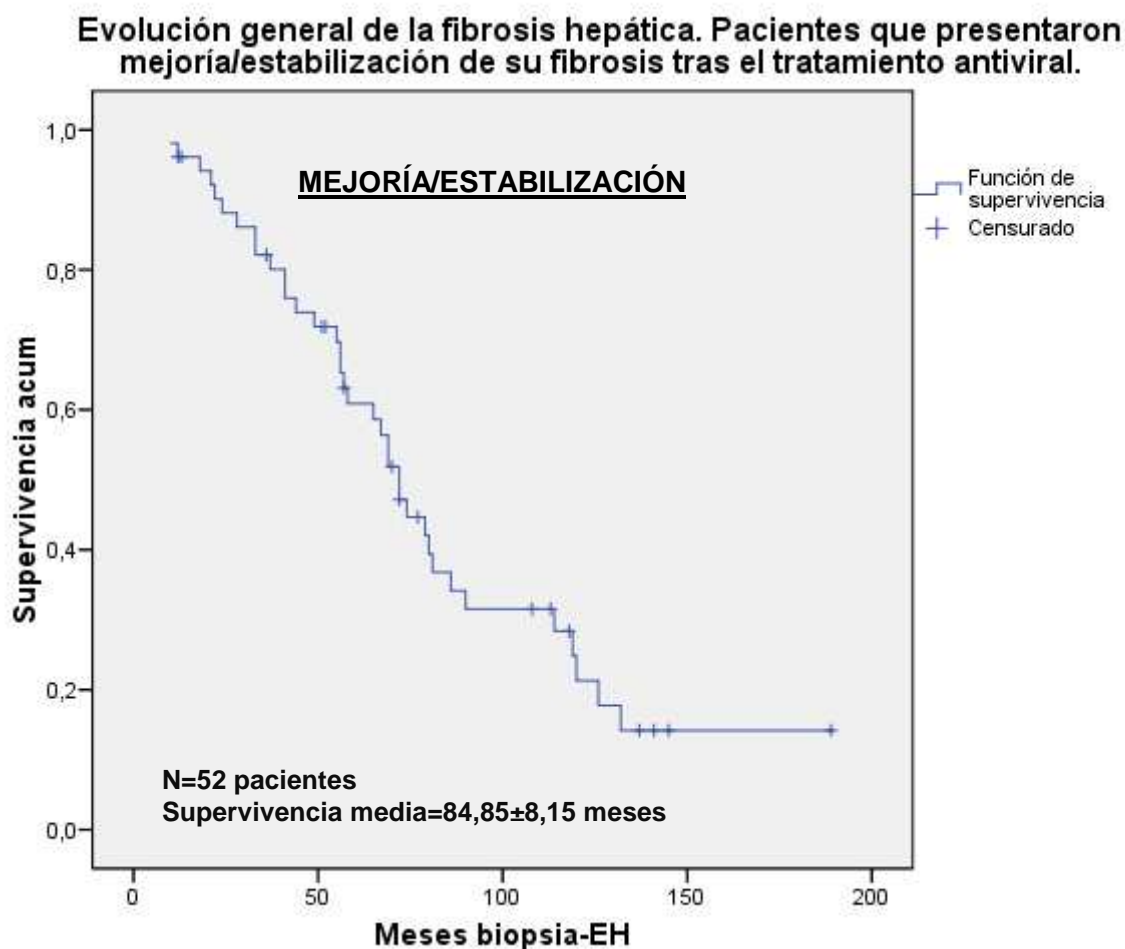


Figura 21. Curvas de supervivencia para la mejoría/estabilización de la fibrosis hepática.

4.4.2 Análisis estratificado mediante curvas de supervivencia de la evolución de la fibrosis hepática.

En este apartado repetimos el estudio estratificado realizado en el apartado 3, aunque ahora añadiendo un factor más al análisis como es el tiempo de evolución de la fibrosis hepática. Para ello se realizó un análisis estratificado entre las diferentes variables de nuestra base de datos, comparando los resultados mediante la regresión logística (test de log-rango). En todos los casos se evaluó la presencia de mejoría o estabilización de la fibrosis hepática frente al empeoramiento de la misma.

4.4.2.1 Características demográficas y clínicas basales

Al igual que en el apartado anterior, se evaluaron las variables demográficas y clínicas basales: edad, sexo, IMC, consumo de tabaco, genotipo viral y el grado de actividad necroinflamatoria en la biopsia hepática. En este caso, encontramos diferencias en la mejoría/estabilización de la fibrosis a lo largo del tiempo en función del genotipo viral y del grado de actividad necroinflamatoria en la biopsia hepática. En la tabla 34 se representan las medianas de supervivencia para estas variables. Los resultados y las curvas de supervivencia pueden consultarse en el anexo 1 sección 7.2.1.).

Variable		Mediana de supervivencia (meses)	IC 95%	P
Genotipo	Genotipo 1	88,72	71,82-105,65	0,006
	Genotipo no 1	41,1	29,07-53,126	
Actividad necroinflamatoria	Leve	156	103,18-208,81	0,046
	Moderada/grave	76,4	64,1-88,7	

Tabla 34. Medianas de supervivencia para los pacientes en función del genotipo viral y de la actividad necroinflamatoria en la biopsia.

4.4.2.2 Características del tratamiento antiviral

Nuevamente se evaluó el tipo de tratamiento antiviral combinado recibido, el subtipo de tratamiento, el tipo de respuesta al tratamiento antiviral y el tiempo de tratamiento en los pacientes con genotipo 1.

El tipo de respuesta al tratamiento (RVS frente a recidivantes y no respondedores) y la presencia o no de retratamiento volvieron a alcanzar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados (ver tablas 4/figura 4; tabla 7/figura 7 en la sección 7.2.2. del anexo 1). En el grupo de pacientes que recibieron retratamiento, se encontraron también diferencias

en la evolución de la fibrosis en función de la pauta terapéutica recibida, observando una progresión más marcada en aquellos pacientes que habían recibido IFN en monoterapia, frente a los que fueron tratados con PEG-IFN o no habían sido retratados (Tabla 35). Las diferentes tablas y figuras se pueden consultar en la sección 7.2.2 del anexo 1.

Variable		Mediana de supervivencia (meses)	IC 95%	P	
Respuesta	RVS	67	50,91-83,08	0,044	
	Recidiva	79	51,27-106,72		
	No respuesta	119	33,04-204,95		
Retratamiento	Si	114	73,8-154,2	0,009	
	No	67	51,57-82,42		
Tipo de tratamiento previo	IFN	120	112,35-127,64	0,031	0,005
	IFN+ribavirina	86	52,84-119,15		
	PEG-IFN+ribavirina	41	n.c.		
	IFN/IFN+ribavirina	37	n.c.		
	No retratamiento	67	51,57-82,42		

Tabla 35. Medianas de supervivencia para los pacientes en función de la respuesta al tratamiento, presencia de retratamiento y tipo de tratamiento previo.

4.4.2.3 Características virológicas, bioquímicas y hematológicas

Utilizando las mismas variables basales que evaluamos en el apartado anterior, se apreciaron diferencias significativas en la progresión de la fibrosis en función de los niveles séricos basales de bilirrubina y colesterol (Tabla 36), sin que se observaran diferencias entre ninguna de las otras variables analizadas. Se pueden consultar los resultados y curvas de supervivencia en la sección 7.2.3. del anexo 1.

Variable			Mediana de supervivencia (meses)	IC 95%	P
Bilirrubina total basal	Normal		74	62-86	0,034
	Elevada		41	15,34-66,65	
Colesterol basal	Normal		74	57,93-90,06	0,007
	Elevado		90	14,9-60,8	
	Disminuido		18	4,9-8,4	

Tabla 36. Medianas de supervivencia para los pacientes en función de las cifras de bilirrubina y colesterol basales.

4.5 Seguridad y aceptación de la EH en pacientes con hepatopatía crónica por VHC

La aceptación de la prueba fue excelente: tras la encuesta el 100% de los pacientes prefirió la medición de la EH frente a la realización de una biopsia hepática. No se observaron efectos secundarios relevantes, más allá de un leve enrojecimiento en la piel en la zona de medición.

Como ya se comentó en el apartado 1, la prueba no fue válida en 12 pacientes: todos ellos excluidos (12,24%) al no conseguir al menos 10 mediciones válidas o bien no alcanzar al menos un 50% de éxito en las mediciones.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

El desarrollo y evolución de la fibrosis hepática marca el pronóstico de los pacientes con hepatopatía crónica. En el caso de la HCC el tratamiento antiviral permite la erradicación del virus y la curación de la enfermedad: es decir la regresión del daño hepático y, por consiguiente, de la fibrosis.

La biopsia hepática es la prueba diagnóstica de elección en la evaluación de la fibrosis hepática. Sin embargo, es una prueba invasiva, en general mal tolerada por los pacientes y con una serie de efectos indeseables, como el dolor o la hemorragia. Es por tanto una prueba mal aceptada por los pacientes, especialmente cuando debe ser repetida durante los estudios de seguimiento. La fibrosis hepática se distribuye de forma heterogénea en el parénquima hepático, lo que limita la reproducibilidad de las muestras histológicas. Además, se obtiene una pequeña muestra de todo el tejido hepático: se estima que la biopsia representa 1/50.000 de la totalidad del órgano^{62, 63}. Esto hace que la biopsia se encuentre sometida a un importante error de muestra. Diversos estudios han puesto de relieve la importancia del tamaño de la biopsia. Así en un estudio que incluía 161 biopsias se demostró que biopsias menores de 30 mm y, especialmente, menores de 15mm conducían a una subestimación del grado de inflamación y del estadio de fibrosis hepática⁶⁴. En un estudio posterior se vio nuevamente la importancia de obtener biopsias de un tamaño suficiente, estimándolo en 25mm¹⁶. También se ha demostrado la influencia del tipo de aguja empleada⁶⁵, así como la experiencia del patólogo que realiza el estudio⁶⁶.

A estos problemas hay que añadir aquellos derivados de la subjetividad del observador. La biopsia hepática está sujeta a variabilidad inter e intraobservador, con hallazgos de una variabilidad interobservador del 50-60% y una variabilidad intraobservador del 55%⁶⁷.

Las dudas surgidas en torno a la biopsia hepática han conducido al desarrollo de otras técnicas de valoración de la fibrosis hepática, especialmente no invasivas. En este contexto, ha aparecido la elastografía hepática (EH), comúnmente denominada por su nombre comercial FibroScan[®]. Esta técnica basada en la medición de la velocidad de propagación en el tejido hepático de ondas de presión es la que mejores resultados ha obtenido en la evaluación de la fibrosis hepática. Diversos estudios han obtenido resultados comparables a la biopsia, observando su estricta correlación con la fibrosis y no con otras situaciones como la esteatosis hepática¹¹⁴⁻¹¹⁷. En lo que se refiere a la hepatopatía crónica por VHC, ha sido aceptada en algunos países como Francia como la primera prueba diagnóstica en la evaluación de estos pacientes.

Hasta el momento se han publicado tres metanálisis^{135, 136, 138} que evalúan la eficacia de la técnica, a la vez que proponen diferentes puntos de corte para cada estadio de fibrosis. En dos de ellos se analizan todos los estudios que han utilizado la EH para evaluar la fibrosis hepática^{135, 136}, mientras que en último se concentra específicamente en determinar su eficacia en el caso de la HCC¹³⁸. Los resultados de todos ellos son equivalentes. La EH presenta una potencia óptima para la valoración de estadios avanzados de fibrosis, en especial para diagnosticar cirrosis (F=4 según METAVIR) con un área bajo la curva ROC (AUROC) media de 0,94 (IC95%, 0,93-0,95)¹³⁵. Para evaluar una fibrosis

avanzada ($F \geq 3$) el AUROC media fue de 0,89 (IC95%: 0,88-0,91)¹³⁵, mientras que para $F \geq 2$ el AUROC media encontrado fue de 0,84 (IC95% 0,82-0,86). En el caso de referirnos sólo a HCC, los resultados fueron muy similares, con AUROC medio para $F \geq 2$ de 0,83 (IC95% 0,03-1) y para $F=4$ de 0,95 (IC95% 0,87-0,99)¹³⁸. Evaluando una técnica diagnóstica mediante sus resultados en AUROC, se la considerada perfecta si el valor de AUROC es del 100%, excelente si es mayor del 90% y buena por encima del 80%¹³⁹. Por lo tanto, ante estos resultados se puede afirmar que la EH es una técnica excelente para evaluar estadios altos de fibrosis y algo menor en la evaluación de estadios menores de fibrosis ($F \leq 2$). Los principales problemas se asocian precisamente en la evaluación de estos estadios bajos de fibrosis. Es decir, la técnica nos permite definir la existencia de fibrosis significativa, pero no es tan precisa como la biopsia para identificar los estadios bajos de fibrosis. No obstante, nos encontramos ante la técnica diagnóstica no invasiva más eficaz, con resultados comparables a los de la biopsia hepática en la valoración de estadios avanzados^{114, 115, 117, 119, 128, 134, 140-142}.

Los resultados en la evaluación de estadios bajos de fibrosis pueden achacarse a dos problemas fundamentales¹³⁵. Por una parte la existencia de una importante heterogeneidad entre los estudios evaluados, debido a la inclusión de múltiples etiologías de enfermedad hepática; heterogeneidad que disminuye al separar por etiologías los resultados. Por otro lado, la consideración como “gold standard” de la biopsia hepática, que es una prueba sometida a variabilidad que influye en los resultados de EH encontrados, especialmente en estadios bajos de fibrosis^{135, 136}.

La EH ha sido evaluada principalmente pacientes con HCC, donde se han encontrado los mejores resultados, debido a la homogeneidad de los estudios y de los pacientes incluidos en dichos estudios.

En el presente trabajo de Tesis Doctoral se evalúa la fibrosis hepática mediante EH en pacientes con HCC tras el tratamiento antiviral, comparándola con los hallazgos de la biopsia hepática al iniciar el tratamiento. Para esta comparación se hacía imprescindible elegir unos puntos de corte específicos que permitieran evaluar los diferentes estadios de fibrosis y, así, aplicar ambas técnicas con la mayor objetividad. La elección de los puntos de corte se realizó en función de dos premisas¹¹⁵: por un lado, elegir aquellos estudios con poblaciones lo más parecidas a la nuestra y, por otro aplicar aquellos puntos de corte lo más sensible posibles. La población estudiada por Casterà et al¹¹⁵. es similar a la nuestra, eliminado del estudio a aquellos pacientes con otras infecciones víricas como VHB o VIH y otras causas de hepatopatía como alcoholica¹¹⁵. La elección de unos puntos de corte menos estrictos, como los publicados en diferentes metanálisis^{135, 136, 138} podría conducir a una sobrestimación de la mejoría de nuestros pacientes, si bien en el presente estudio probablemente hayamos incurrido en una infraestimación de esta mejoría con la finalidad de reducir al máximo los errores en la comparación biopsia-FibroScan®.

En el presente estudio se tomaron como válidos aquellos pacientes con al menos 10 mediciones válidas, con una tasa de éxito mayor del 50%. Si bien este criterio en los estudios publicados^{114, 116, 117, 120, 128, 142}, en la actualidad se está comenzando a dar un mayor valor al índice intercuartílico (IQR) y a su relación con la mediana (IQR/M)¹⁴³. Este índice nos sirve como medida de dispersión de

las mediciones realizadas, recomendándose que sea menor del 30% del valor de la mediana; es decir un $IQR/M < 0,3$. En nuestro estudio además de los criterios de calidad expresados, encontramos un IQR/M de $0,21 \pm 0,13$ netamente por debajo de lo habitualmente recomendado. Debido a que la existencia de obesidad se asocia a unos peores resultados en la medición de la EH, en el presente estudio el IMC medio fue de $26,01 \pm 4,21$ Kg/m², que correlacionó con sobrepeso, muy por debajo de 28Kg/m² establecido por Foucher y col en su estudio¹¹². Por tanto, podemos concluir que las mediciones obtenidas en nuestra población son robustas, presentando poca variabilidad. Además, la elección de los puntos de corte más sensibles asegura una probable infravaloración de la mejoría de la fibrosis, minimizando por lo tanto los falsos positivos, con el fin de valorar la evolución de la fibrosis hepática tras el tratamiento antiviral.

El tratamiento antiviral con IFN o PEG-IFN, solo o en combinación con ribavirina, ha demostrado ser útil en el tratamiento de la HCC^{144, 145}. Su principal beneficio es la erradicación del VHC y, por tanto, la curación de la enfermedad. Ahora bien, el tratamiento antiviral posee claros beneficios adicionales, como son el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad hepática, incluyendo el desarrollo de carcinoma hepatocelular^{146, 147}, y la reversión de la fibrosis hepática. A este respecto se ha lanzado la hipótesis sobre el posible efecto antifibrogénico del IFN^{145, 148, 149}, lo que ha conducido a la realización de varios ensayos en los que se ha probado la terapia de mantenimiento a largo plazo.

No obstante, parece demostrado que la eficacia del tratamiento antiviral en el enlentecimiento o regresión de la fibrosis hepática se debe principalmente a la eliminación del VHC, más que al efecto antifibrogénico del fármaco¹⁵⁰⁻¹⁵².

Estas premisas proporcionaron el estudio de cómo estaba influyendo el tratamiento antiviral sobre la fibrosis hepática en pacientes con HCC evaluándola mediante EH, una técnica no invasiva y bien tolerada. Así el presente trabajo de Tesis Doctoral, estudiamos un conjunto de pacientes con HCC en el que se han ensayado diferentes regímenes de tratamiento antiviral combinado, incluyendo además pacientes previamente tratados; los objetivos principales se centraron en el análisis de la evolución de la fibrosis hepática en estos pacientes, evaluando el efecto del tratamiento antiviral y el retratamiento, así como en la definición de las variables demográficas, clínicas, virológicas o analíticas relacionadas con una mayor o menor tasa de fibrosis hepática.

La población a estudio incluye a 98 pacientes con HCC, excluyendo a los pacientes en los que se demostró la coexistencia de otras causas de hepatopatía viral, metabólica o tóxica. De un total de 98 pacientes se eliminaron del estudio a 12, al no conseguir obtener los criterios mínimos de calidad en la medición de su EH. Los resultados obtenidos mediante EH fueron especialmente robustos, con una tasa de éxito claramente superior al 60% ($78\pm 24\%$) y con una relación IQR/M menor de 0,3 ($0,21\pm 0,13$). Estos resultados se repiten en cada grupo estudiado: pacientes con una RVS, recidivantes y no respondedores.

En cuanto a las características basales, todos los grupos estudiados son comparables, encontrando diferencias en cuanto a la fibrosis inicial (valorada mediante biopsia), el porcentaje de pacientes retratados y los niveles basales de gammaGT. En referencia a la fibrosis basal, la mayor diferencia se establece en el porcentaje de fibrosis avanzada y, especialmente, de cirrosis encontrado en el grupo de pacientes no respondedores: 20,5% en no

respondedores frente a 5,9% en pacientes con RVS y 7,7% en recidivantes. Si bien los pacientes con mayor fibrosis inicial (biopsia) presentaron niveles mayores de EH post-tratamiento, sólo los que tenían una cirrosis hepática en la biopsia (F4 según METAVIR) presentaron niveles significativamente más altos de EH post-tratamiento en la comparación entre grupos (tabla 25). De igual forma encontramos un mayor porcentaje de pacientes que habían sido retratados en el grupo de no respondedores (53,8% no respondedores vs. 38,2% RVS vs. 15,4% recidivantes); hallazgo por otra parte esperado, dado que en el grupo de pacientes con retratamiento (41,9%) se va a encontrar una menor respuesta al tratamiento antiviral.

Por último, aunque encontramos unos niveles mayores de gammaGT en no respondedores, estos valores se encuentran igualmente elevados en el resto de pacientes, por lo que probablemente no presente relevancia clínica. Además, el resto de variables analizadas, incluyendo los niveles de GOT y GPT, son comparables en todos los grupos.

En el estudio univariante inicial encontramos una asociación estadísticamente significativa entre los resultados de la EH y el estadio inicial de fibrosis en la biopsia, el tipo de respuesta al tratamiento antiviral, los niveles de transaminasas durante el tratamiento, de colesterol, de bilirrubina y de plaquetas. Tras el procesamiento multivariante se aprecia cómo mantienen su significación el estadio inicial de fibrosis hepática (evaluado mediante biopsia) OR: 0,371 (IC95%: 0,35-4,98), la respuesta al tratamiento OR: -0,42 (IC95%: -5,64 - -1,16) y el colesterol en el 6º mes de tratamiento OR: -0,48 (IC: -0,22 - -0,01). Estos resultados son especialmente significativos en el caso de la respuesta favorable al tratamiento ($p < 0,005$).

En el caso de la fibrosis hepática inicial, nuestros datos confirman que a mayor fibrosis inicial, mayor fibrosis tras el tratamiento antiviral combinado. Encontramos que estas diferencias son debidas principalmente a la diferencia de valores de la EH en los pacientes con un estadio de fibrosis inicial compatible con cirrosis (F4) frente al resto de estadios. La media de la EH para los diferentes estadios de fibrosis puede verse en la tabla 37. Los resultados de la EH en una cirrosis hepática se mantienen elevados, con una media de 21,87 kPa, siendo compatibles con estadio F4 de fibrosis; es decir, que no estamos observando cambio en el estadio de fibrosis hepática en los pacientes cirróticos a pesar del tratamiento antiviral. Estos hallazgos están en contradicción con el estudio de Poynard y col.³¹ en el que se preconiza la reversibilidad de la cirrosis en un porcentaje de pacientes cirróticos sometidos a tratamiento antiviral.

Estadio Fibrosis inicial	N	EH (media±DE)
F01	18	6,06±1,79
F2	38	8,93±9,4
F3	19	10,31±9,17
F4	11	21,87±9,09

Tabla 37. Resultados de EH en función del estadio de fibrosis inicial en la biopsia hepática

No se encontraron diferencias ni entre el tipo ni entre el subtipo de tratamiento administrado, pero sí en cuanto a la respuesta al tratamiento y la existencia o no de tratamientos previos (retratamiento). Estas diferencias además demuestran que la respuesta al tratamiento ejerce una relación inversa con el valor de EH; es decir, que los pacientes con RVS presentan significativamente valores más bajos de EH tras el tratamiento antiviral. Las diferencias se establecen claramente en los pacientes con una RVS, en los que

encontramos una EH media muy baja de $6,72 \pm 3,86$ kPa, y en los no respondedores (EH media de $13,95 \pm 11$ kPa), si bien no entre RVS y recidivantes. Estos hallazgos parecen demostrar (como veremos también más adelante) que es la respuesta al tratamiento antiviral (cese de la replicación viral), lo que repercute en la fibrosis hepática tras el tratamiento. De hecho, la media de la EH encontrada en pacientes con RVS es comparable al observado en la población general¹⁵³. Nuestros datos son coherentes con los encontrados en la literatura, en donde la respuesta al tratamiento el factor primordial que influye sobre la fibrosis hepática post-tratamiento^{150, 152, 154}.

En cuanto a las variables de laboratorio, encontramos asociación entre los resultados de la EH y los niveles de colesterol al 6º mes de tratamiento. Al igual que en el caso de la respuesta terapéutica, su relación con los valores de EH es inversa, es decir, que a niveles menores de colesterol encontramos unos valores mayores de EH. La relación entre unos niveles bajos de colesterol y una mayor fibrosis hepática se ha demostrado en diversos estudios¹⁵⁵⁻¹⁵⁷, cobrando especial relevancia en pacientes con síndrome metabólico asociado y/o resistencia a la insulina. En nuestra población la prevalencia de diabetes mellitus fue escasa (4,7%), a pesar de lo cual encontramos asociación estadísticamente significativa entre los niveles bajos de colesterol y una mayor fibrosis hepática. Además, los niveles bajos de colesterol parecen asociarse a una menor tasa de respuesta al tratamiento antiviral y, por lo tanto, unas tasas mayores de fibrosis tras el mismo¹⁵⁸. El mecanismo patogénico responsable es aún desconocido.

Para comparar las dos pruebas diagnosticas (biopsia inicial y EH post-tratamiento), se realizó una transformación de los valores de la EH en los

diferentes estadios de fibrosis hepática aplicando el sistema METAVIR. Esta transformación, junto con la menor fiabilidad de la EH para diferenciar estadios bajos de fibrosis (F0, F1 y F2) es la principal debilidad del presente estudio de Tesis Doctoral. Para minimizar en lo posible cualquier error, se escogieron los puntos de corte publicados más sensibles. A pesar de todo, probablemente esta comparación sea imperfecta y estemos infravalorando el efecto del tratamiento sobre la fibrosis a costa de reducir el número de falsos positivos. Sin embargo, la EH representa la mejor prueba diagnóstica no invasiva para la evaluación de la fibrosis hepática de forma repetida.

El tiempo medio transcurrido entre la biopsia hepática y la realización de la EH fue de $69,25 \pm 40,63$ meses y desde la finalización del tratamiento antiviral y la realización la EH fue de $41,9 \pm 25,77$ meses. Estos intervalos, lejos de representar un problema, permitieron una evaluación más precisa de la evolución de la fibrosis, al no medirla inmediatamente al final del tratamiento, ya que se ha demostrado en varios estudios^{154, 159} que una reducción de los valores de la EH es probablemente secundaria al efecto de la disminución de la inflamación, pero no representa una mejoría en el estadio de fibrosis.

En la evaluación global de los cambios observados en la fibrosis hepática tras el tratamiento antiviral podemos ver una clara tendencia a la mejoría: un total de 38 pacientes presentaron mejoría frente a 19 pacientes que empeoraron el estadio de fibrosis (ver tabla 29). Estos resultados demuestran ser superiores a los inicialmente esperados por azar (test de Wilcoxon con $p < 0,05$) y refuerzan un claro efecto positivo del tratamiento sobre la fibrosis hepática, deteniendo la progresión de la enfermedad. a la vez que revirtiéndola hasta en un 44,18% Nuestros hallazgos concordantes con los encontrados por

otros grupos^{152, 154}, también utilizando la EH para evaluar la fibrosis hepática. Un análisis más detallado de los resultados demuestra que la mejoría viene determinada por aquellos pacientes con estadios de fibrosis comprendidos entre F2 y F3, mientras que los pacientes con un estadio 4 de fibrosis en la biopsia (correspondiente a cirrosis) prácticamente no sufren cambios en el estadio de fibrosis, observándose mejoría sólo en un paciente.

Poynard et al³¹ publicaron una reversión de la fibrosis hasta en un 49% de los pacientes con cirrosis hepática. En nuestro grupo de pacientes con cirrosis tan sólo un 1,16% presentaron mejoría de la fibrosis. Estos hallazgos probablemente sean debidos no sólo a la peor evolución individual de estos pacientes, si no a la elección del punto de corte para cirrosis (F4 = 12,5 KPa), frente a estudios posteriores que recomiendan puntos de corte alrededor de 14 KPa. Como ya se explicó con anterioridad, la elección de los puntos de corte se hizo para encontrar una mayor sensibilidad en los mismos, a costa de ser más estrictos en la evaluación de la mejoría de la fibrosis. La diferencia se refleja especialmente en los pacientes con cirrosis hepática.

La mejoría en el estadio de fibrosis hepática tras el tratamiento antiviral ha sido ampliamente demostrada^{53, 159, 154} así, el tratamiento antiviral es la única variable asociada de forma independiente la reducción de la fibrosis¹⁵⁹..

El estudio estratificado demostró que la mejoría en la fibrosis hepática era más marcada en los hombres y en los pacientes con actividad necroinflamatoria inicial moderada-grave, con baja viremia basal y con una cifra de plaquetas basales baja. También la mejoría de la fibrosis hepática se asoció con la respuesta al tratamiento antiviral (tanto la RVS, como la RFT y la respuesta en el 6º mes) y la ausencia de tratamientos previos. Destaca la

evolución de la fibrosis en hombres, cuando en la literatura encontramos una menor tasa de fibrosis en mujeres, si bien esta asociación suele ser débil. Estos hallazgos pueden deberse a un error de muestra, ya que en nuestra población encontramos un mayor número de hombres que de mujeres (61 vs. 25) y esto probablemente esté influyendo en los resultados. De igual manera se interpretaron los hallazgos en pacientes con actividad necroinflamatoria moderada-severa; ya que encontramos sólo 7 pacientes con actividad necroinflamatoria leve en el momento de la biopsia. También es remarcable que al contrario que en otros estudios^{31, 152, 158}, no se encontraron diferencias en función del IMC. Estos hallazgos son debidos al IMC bajo de la muestra, condicionado por la selección que la EH hace de los pacientes, al encontrar más dificultades en la exploración de los pacientes con sobrepeso u obesidad.

Sin embargo, en el estudio multivariante de regresión logística posterior, ninguna de estas variables demostró asociación independiente con la mejoría de la fibrosis hepática observada. Este hallazgo probablemente se debe al pequeño tamaño muestral. Evaluando, sin embargo, conjuntamente a los pacientes con mejoría y estabilización de la fibrosis frente a aquellos con empeoramiento, podemos demostrar que sólo la respuesta al tratamiento antiviral se relaciona con una mejoría o estabilización de la fibrosis hepática (OR: 0,3; IC95%: 0,18-0,83; $p < 0,05$). La mejoría o estabilización de la fibrosis hepática se debe o es secundaria a la erradicación del VHC, por lo que el retratamiento “*per se*” de estos pacientes no se relaciona con una mejoría en el estadio de fibrosis. Los tratamientos de mantenimiento o los retratamientos deben, por tanto, conducir a la erradicación del virus^{51, 42, 160}.

A pesar de existir varios estudios que avalan el efecto antifibrogénico del interferón^{148, 149}, los resultados del presente trabajo de Tesis Doctoral, así como otros trabajos publicados^{145, 152}, postulan que el efecto antifibrogénico del IFN viene determinado por la supresión de la replicación viral y la erradicación del virus y no por un efecto antifibrogénico “*per se*”. Por lo tanto, el retratamiento en los pacientes con HCC debe buscar la erradicación de la infección. Será entonces necesario una selección minuciosa de los pacientes que van a ser sometidos a un nuevo tratamiento antiviral, evaluando las posibilidades reales de RVS.

El diseño del estudio nos permite además realizar una estimación del efecto del tiempo sobre la evolución de la fibrosis hepática. Para esto se tomó como tiempo de evolución el periodo transcurrido entre ambas evaluaciones de la fibrosis (biopsia y EH), calculando y expresando esta evolución mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. La mediana de supervivencia (en este caso la mediana para alcanzar la mejoría) fue de 119 meses (IC95%: 81-156). Es decir, tras 119 meses el 50% de los pacientes presentaban una mejoría en su estadio de fibrosis hepática. Mientras que para alcanzar la estabilización o mejoría, la mediana fue de 72 meses (IC95%: 63,3-80,6). A continuación se realizó un análisis estratificado entre las diferentes variables de nuestra base de datos, comparando los resultados mediante la regresión logística (test de log-rank). En todos los casos se evaluó la presencia de mejoría o estabilización de la fibrosis hepática. En esta evaluación, al no disponer del tiempo exacto de evolución en todos los pacientes (sólo en 52 pacientes), los resultados y las diferencias encontradas en el estudio estratificado deben ser consideradas con cautela.

Se procedió a la realización de un estudio estratificado de las mismas variables utilizadas en el apartado anterior, evaluando en este caso la mejoría o estabilización de la fibrosis frente al empeoramiento del estadio de fibrosis. Así encontramos diferencias en la evolución de la fibrosis en función del genotipo y de la actividad necroinflamatoria; sin embargo, los resultados encontrados y demostrados en la curvas, objetivan una proporción muy baja de casos en pacientes con genotipo viral no 1 y en pacientes con actividad necroinflamatoria leve, por lo que estos hallazgos deben ser evaluados en muestras más grandes tanto en número de pacientes como en tiempo de evolución.

Algo más robustos son los resultados en función del tratamiento antiviral. Así podemos ver cómo los pacientes con RVS presentan menor evolución de la fibrosis que los pacientes no respondedores ($p < 0,04$), si bien no encontramos diferencias entre respondedores y pacientes con recidiva al tratamiento antiviral. Es decir que la mejoría o estabilización en los pacientes respondedores es significativamente superior que en los no respondedores, además de ser más rápida, con una mediana de supervivencia de 67 meses (IC95%: 50,92-83,08). Igualmente, el retratamiento se asoció con una peor evolución de la fibrosis hepática. En este grupo de pacientes se demostró además una peor evolución en el grupo de pacientes tratados con IFN en monoterapia, frente a los pacientes no retratados y frente a aquellos tratados con PEG-IFN más ribavirina; este dato refleja probablemente de la mayor tasa de respuesta en pacientes no retratados y en aquellos sometidos a tratamientos más eficaces como el PEG-IFN.

Por último, en cuanto a las variables analíticas basales se encontraron diferencias en la evolución de la fibrosis hepática en función de los niveles de

bilirrubina menores y colesterol menores ($p < 0,05$), sin encontrar diferencias con respecto a las otras variables. Estos hallazgos, al igual que en el caso del genotipo y actividad necroinflamatoria basal, deben ser evaluadas con cautela debido al escaso número de casos.

La EH hepática abre una nueva vía de evaluación de la fibrosis en nuestros pacientes a lo largo del tiempo, mostrándose efectiva, si bien serán necesarios estudios más amplios para confirmar estos hallazgos. Este estudio presenta varias debilidades a tener en cuenta, como son el pequeño tamaño muestral y la ausencia de un grupo control de pacientes no tratados; ambos son debidos a la dificultad de encontrar pacientes no tratados con biopsias previas y a la tendencia actual de proponer tratamiento antiviral a un número cada vez mayor de pacientes. Por otra parte, la elección de los puntos de corte para la EH va a provocar un error necesario. En el presente estudio se ha intentado utilizar aquellos puntos de corte que minimicen el número de falsos positivos, siendo por lo tanto muy conservadores en nuestros resultados y que se refleja en la escasa mejoría observada en pacientes con cirrosis hepática.

En definitiva, el presente estudio de Tesis Doctoral demuestra un efecto favorable del tratamiento antiviral sobre la progresión de la fibrosis hepática, efecto que parece determinado principalmente por la erradicación del VHC. La realización de tratamientos repetidos no producen una mejoría significativa de la fibrosis hepática si no se acompañan de una inhibición de la replicación viral, lo que pone en duda la eficacia de los tratamientos de mantenimiento alargo plazo.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

- 1.** El estadio de fibrosis hepática antes de iniciar el tratamiento, la respuesta virológica sostenida al tratamiento antiviral y los niveles bajos de colesterol en el 6º mes de tratamiento se relacionan de forma independiente con una menor fibrosis hepática tras el tratamiento evaluada mediante EH.
- 2.** El estadio de fibrosis basal presenta una mejoría estadísticamente significativa tras el tratamiento antiviral combinado: 38 pacientes mejoraron su estadio de fibrosis frente a 19 pacientes en los que empeoró. La RVS se asoció de forma independiente con la mejoría o estabilización de la fibrosis hepática tras el tratamiento antiviral combinado.
- 3.** Se evidenció una mejoría global de la fibrosis hepática tras el tratamiento antiviral que se mantuvo a lo largo del tiempo (mediana de supervivencia para alcanzar una mejoría en el estadio de fibrosis de 119 meses (IC95%: 81-156). El genotipo distinto al 1, la actividad necroinflamatoria moderada-grave, la RVS, la ausencia de retratamiento y en concreto aquellos tratamientos diferentes del IFN en monoterapia, los niveles basales bajos de colesterol y niveles basales bajos de bilirrubina se asociaron a una mayor mejoría/estabilización de la fibrosis hepática a lo largo del tiempo de seguimiento.
- 4.** La EH ha demostrado ser una prueba eficaz, segura y bien tolerada por los pacientes, observando en nuestra muestra un fallo de la misma en el 12,4% de los pacientes incluidos en el estudio.

ANEXO 1 (tablas y figuras)

7. ANEXO 1 (tablas y figuras)

7.1 Valoración de la evolución de la fibrosis hepática tras el tratamiento antiviral combinado

Estudio estratificado

7.1.1 Características demográficas y clínicas basales

En verde pacientes con mejoría de su estadio de fibrosis hepática tras el tratamiento. En rojo aquellos pacientes con empeoramiento. En negro pacientes que no presentaron cambios en su estadio de fibrosis hepática

7.1.1.1 Edad

Tabla 38. Figura 38: Edad ≤ 60 años

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	12	3	0	0	15
	F2	Recuento	20	3	4	6	33
	F3	Recuento	7	1	2	4	14
	F4	Recuento	0	1	0	6	7
Total		Recuento	39	8	6	16	69

a edad = <60

Evolución de la fibrosis en pacientes con edad =<60 años

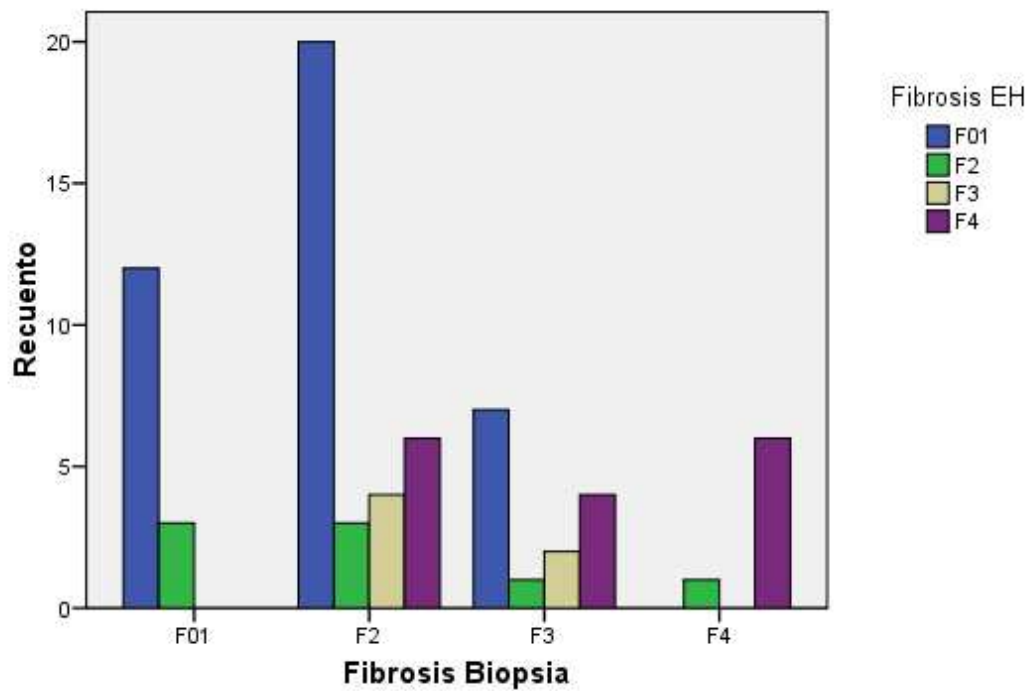


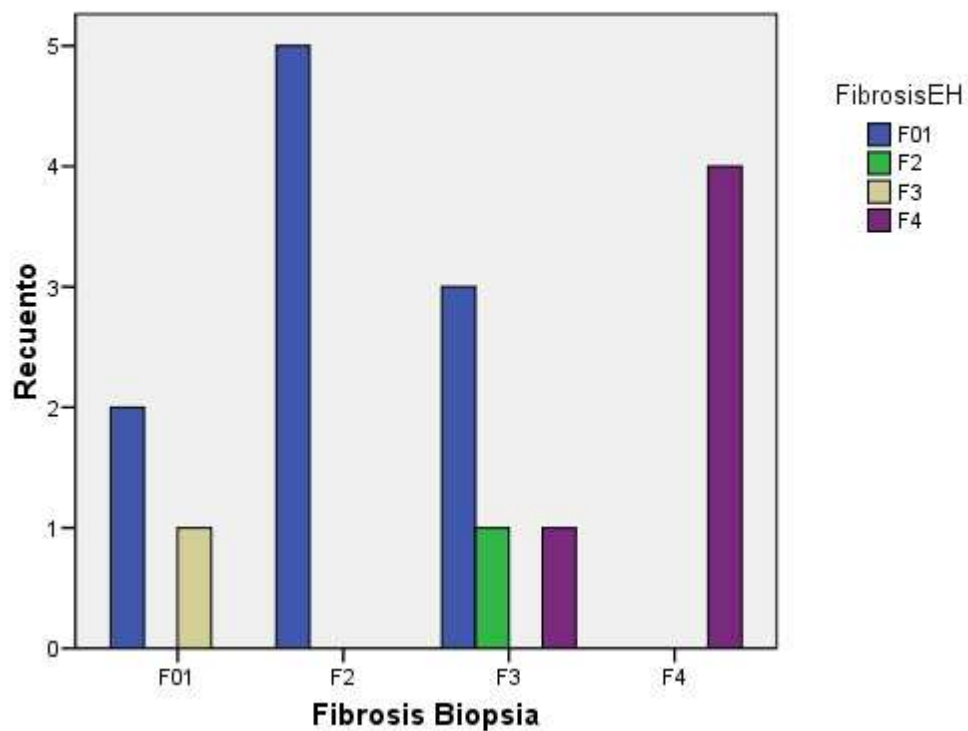
Tabla 39. Figura 39: Edad > 60 años

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	2	0	1	0	3
	F2	Recuento	5	0	0	0	5
	F3	Recuento	3	1	0	1	5
	F4	Recuento	0	0	0	4	4
Total		Recuento	10	1	1	5	17

a edad >60

Evolución de la fibrosis en pacientes con edad >60 años



7.1.1.2 Sexo

Tabla 40. Figura 40: Hombres

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	10	2	1	0	13
	F2	Recuento	19	3	1	4	27
	F3	Recuento	8	1	1	4	14
	F4	Recuento	0	1	0	6	7
Total		Recuento	37	7	3	14	61

a Sexo = Hombre

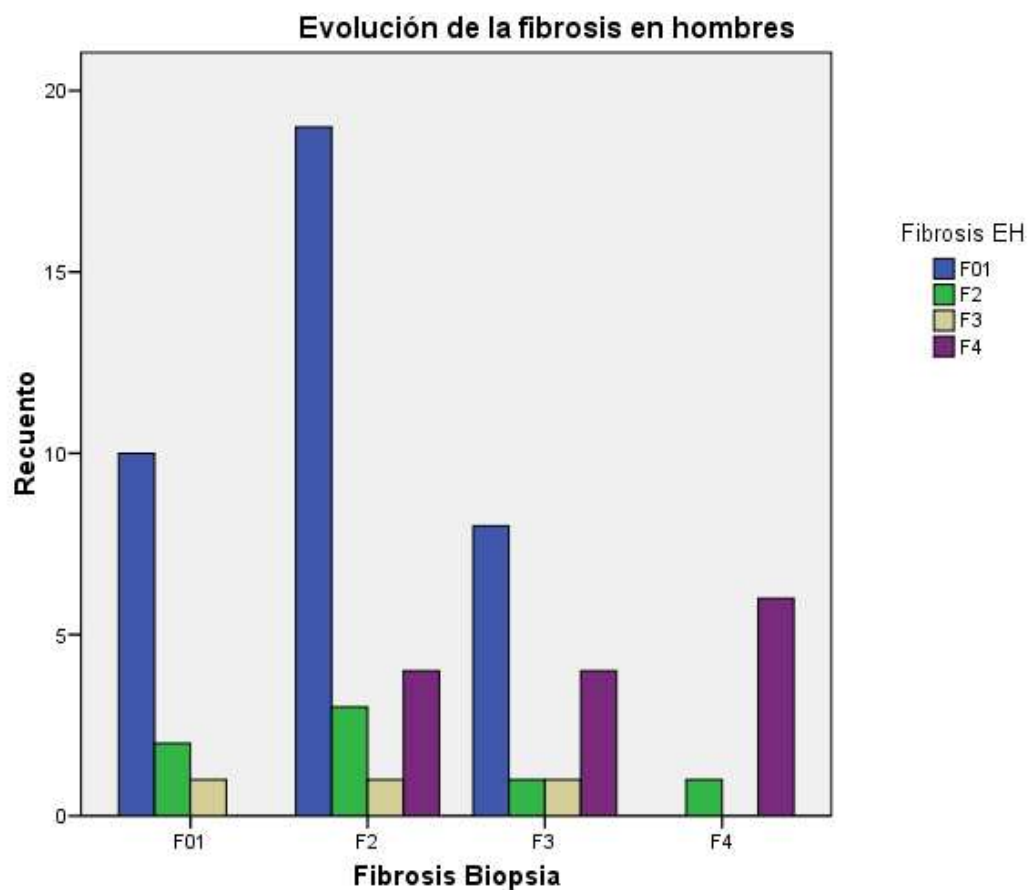
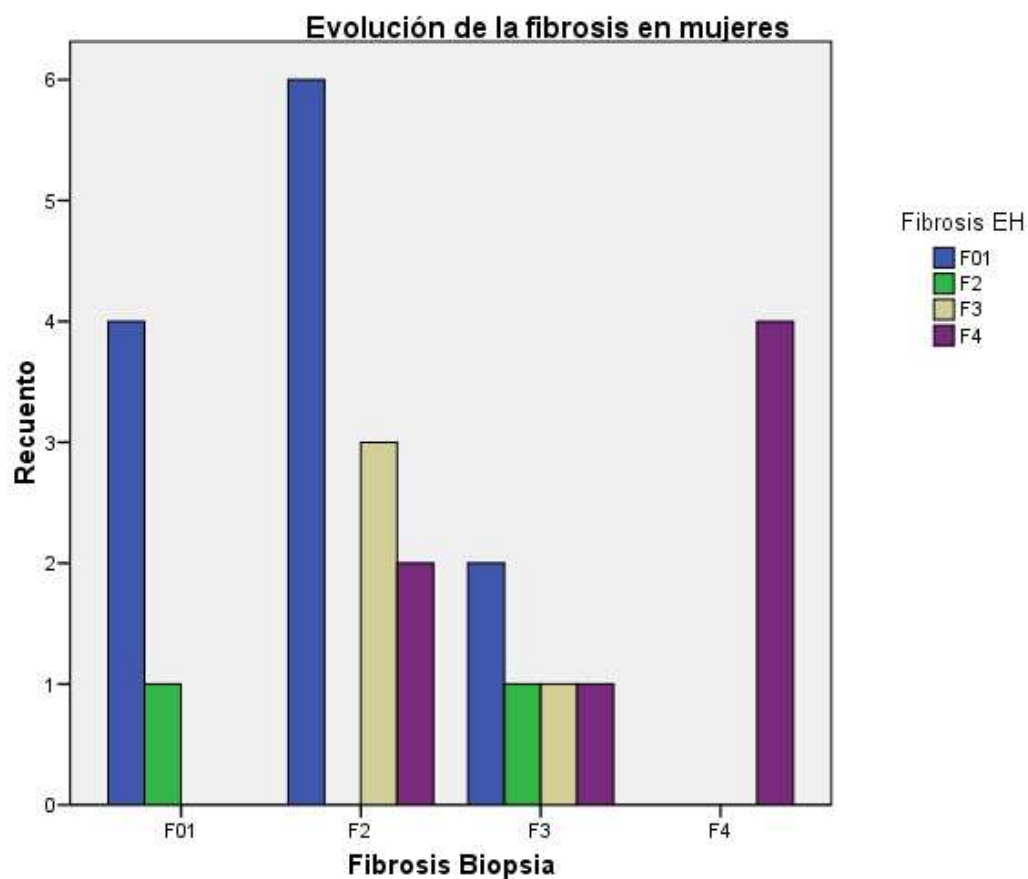


Tabla 41. Figura 41: Mujeres

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	4	1	0	0	5
	F2	Recuento	6	0	3	2	11
	F3	Recuento	2	1	1	1	5
	F4	Recuento	0	0	0	4	4
Total		Recuento	12	2	4	7	25

a Sexo = Mujer



7.1.1.3 IMC

Tabla 42: Pacientes con IMC normal (IMC<25 Kg/m²)

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	3	1	0	0	4
	F2	Recuento	9	3	0	2	14
	F3	Recuento	2	1	2	0	5
	F4	Recuento	0	0	0	2	2
Total		Recuento	14	5	2	4	25

a IMC = normal

Tabla 43: Pacientes con sobrepeso u obesidad (IMC \geq 25)

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	4	2	0	0	6
	F2	Recuento	11	0	2	4	17
	F3	Recuento	2	0	0	3	5
	F4	Recuento	0	1	0	5	6
Total		Recuento	17	3	2	12	34

a IMC = sobrepeso/obesidad

7.1.1.4 Consumo de tabaco

Tabla 44: No fumadores

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	13	2	1	0	16
	F2	Recuento	18	1	4	5	28
	F3	Recuento	9	2	2	5	18
	F4	Recuento	0	1	0	9	10
Total		Recuento	40	6	7	19	72

a Fumador = No

Tabla 45: Fumadores

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH			Total
			F01	F2	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	1	1	0	2
	F2	Recuento	7	2	1	10
	F3	Recuento	1	0	0	1
	F4	Recuento	0	0	1	1
Total		Recuento	9	3	2	14

a Fumador = Sí

7.1.1.5 Genotipo viral

Tabla 46. Figura 46: Genotipo 1

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	13	3	1	0	17
	F2	Recuento	22	3	4	6	35
	F3	Recuento	9	2	2	3	16
	F4	Recuento	0	1	0	9	10
Total		Recuento	44	9	7	18	78

a Genotipo = 1

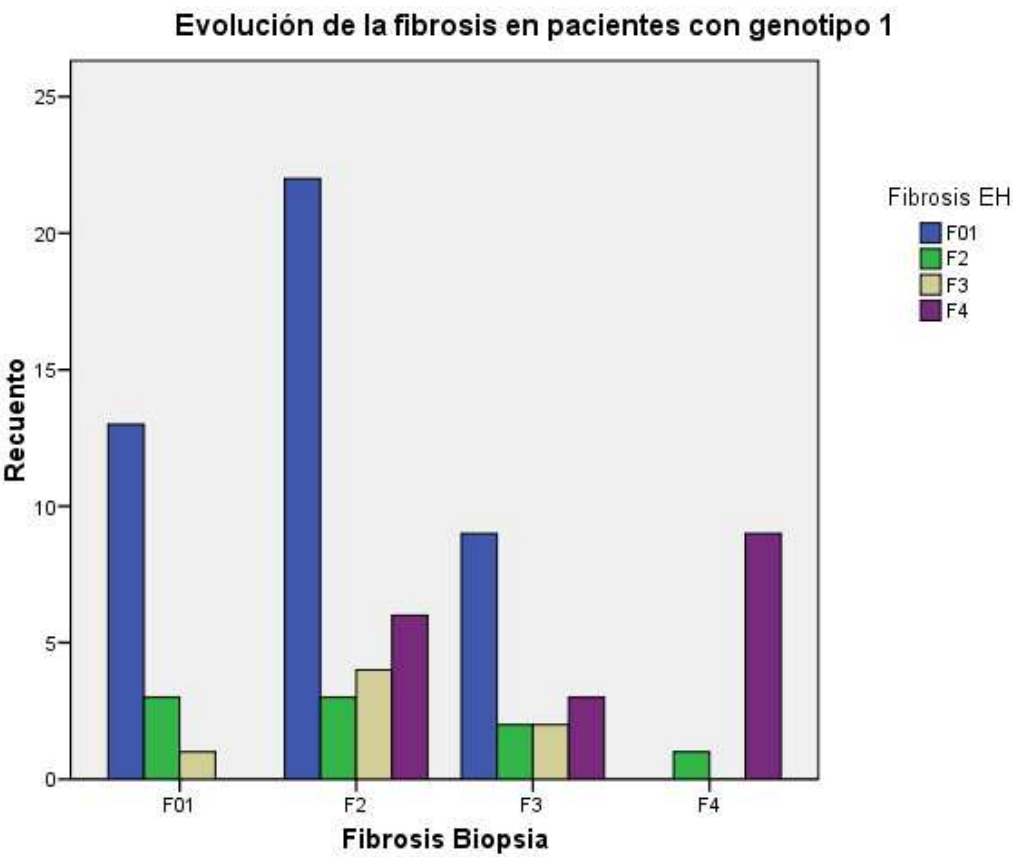


Tabla 47. Figura 47: Genotipo no 1.

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH		Total
			F01	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	1	0	1
	F2	Recuento	3	0	3
	F3	Recuento	1	2	3
	F4	Recuento	0	1	1
Total		Recuento	5	3	8

a Genotipo = no1

7.1.1.6 Actividad necroinflamatoria en la biopsia

Tabla 48: Actividad leve (METAVIR A0-A1)

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	3	1	1	0	5
	F2	Recuento	1	0	0	0	1
	F3	Recuento	0	0	0	1	1
Total		Recuento	4	1	1	1	7

a Actividad necroinflamatoria biopsia = act leve

Tabla 49: Actividad moderada-grave (METAVIR A2-A3)

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	11	2	0	0	13
	F2	Recuento	24	3	4	6	37
	F3	Recuento	10	2	2	4	18
	F4	Recuento	0	0	0	7	7
Total		Recuento	45	7	6	17	75

a Actividad necroinflamatoria biopsia = act moderada grave

7.1.2 Características del tratamiento antiviral combinado

7.1.2.1 Tipo de tratamiento antiviral

Tabla 50. Figura 50: PEG-IFN más ribavirina

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	9	1	1	0	11
	F2	Recuento	21	3	3	6	33
	F3	Recuento	8	2	2	4	16
	F4	Recuento	0	1	0	9	10
Total		Recuento	38	7	6	19	70

a Tipo de tratamiento = PEG-IFN+RBV

Evolución de la fibrosis en pacientes tratados con PEG-IFN y Ribavirina

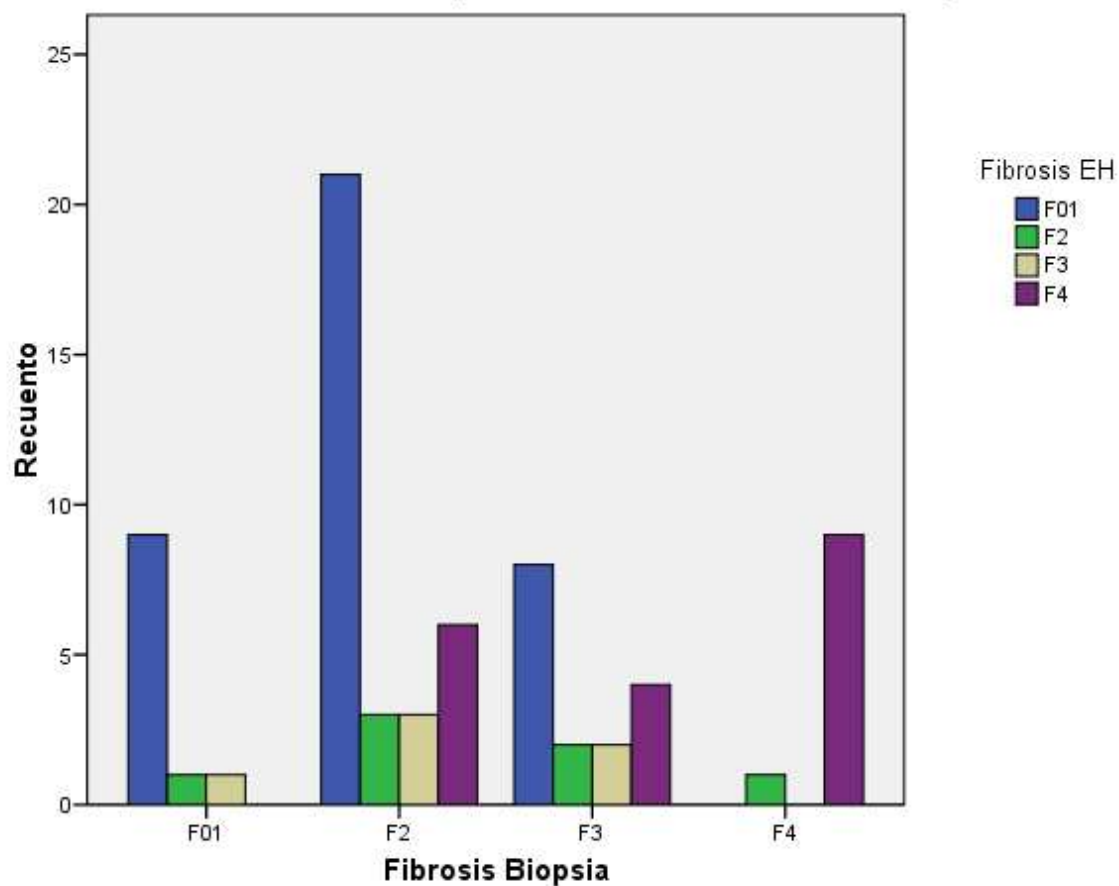


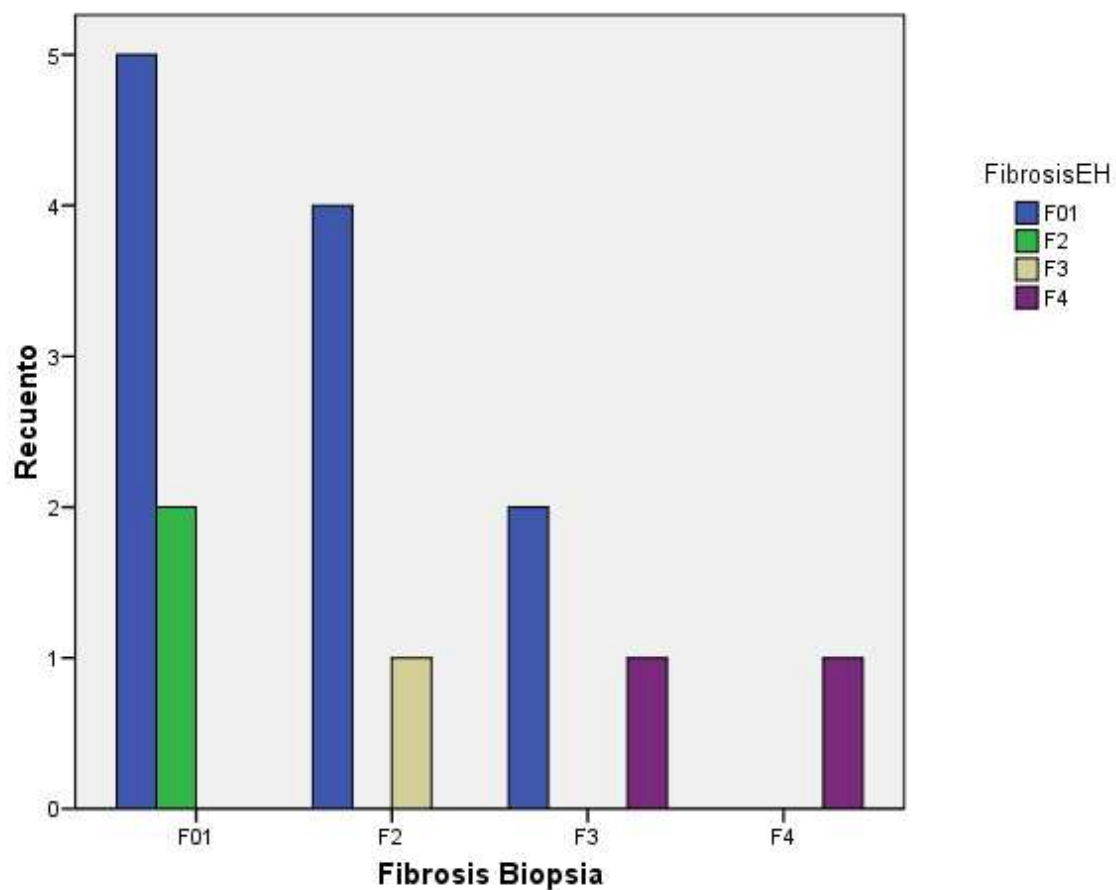
Tabla 51. Figura 51: IFN más ribavirina

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	5	2	0	0	7
	F2	Recuento	4	0	1	0	5
	F3	Recuento	2	0	0	1	3
	F4	Recuento	0	0	0	1	1
Total		Recuento	11	2	1	2	16

a tipo de tratamiento = IFN+RBV

Evolución de la fibrosis en pacientes tratados con IFN más Ribavirina



7.1.2.2 Subtipo de tratamiento antiviral

Tabla 52: IFN más ribavirina

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	5	2	0	0	7
	F2	Recuento	4	0	1	0	5
	F3	Recuento	2	0	0	1	3
	F4	Recuento	0	0	0	1	1
Total		Recuento	11	2	1	2	16

a Subtipo de tratamiento = Intron A

Tabla 53: PEG-IFN α2a más ribavirina

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	3	1	1	0	5
	F2	Recuento	10	1	0	3	14
	F3	Recuento	3	0	0	2	5
	F4	Recuento	0	0	0	2	2
Total		Recuento	16	2	1	7	26

a Subtipo de tratamiento = PEG α2a

Tabla 54: PEG-IFN α2b

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	6	0	0	0	6
	F2	Recuento	11	2	3	3	19
	F3	Recuento	5	2	2	2	11
	F4	Recuento	0	1	0	7	8
Total		Recuento	22	5	5	12	44

a Subtipo de tratamiento = PEG-IFN α2b

7.1.2.3 Tipo de respuesta al tratamiento antiviral

Tabla 55. Figura 55: Respuesta virológica sostenida (RVS)

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH			Total
			F01	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	9	0	0	9
	F2	Recuento	13	1	1	15
	F3	Recuento	6	1	1	8
	F4	Recuento	0	0	2	2
Total		Recuento	28	2	4	34

a Respuesta = RVS

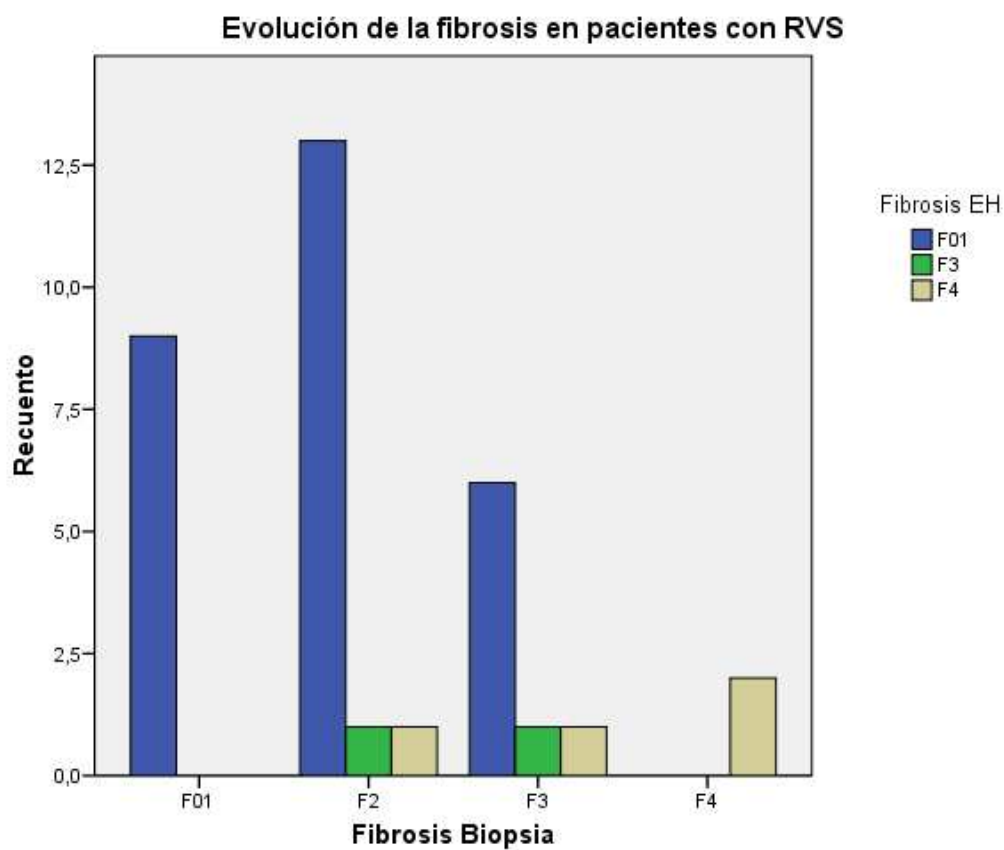


Tabla 56. Figura 56: Recidiva

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	3	2	1	0	6
	F2	Recuento	5	0	0	0	5
	F3	Recuento	1	0	0	0	1
	F4	Recuento	0	0	0	1	1
Total		Recuento	9	2	1	1	13

a Respuesta = recidiva

Evolución de la fibrosis en pacientes recidivantes

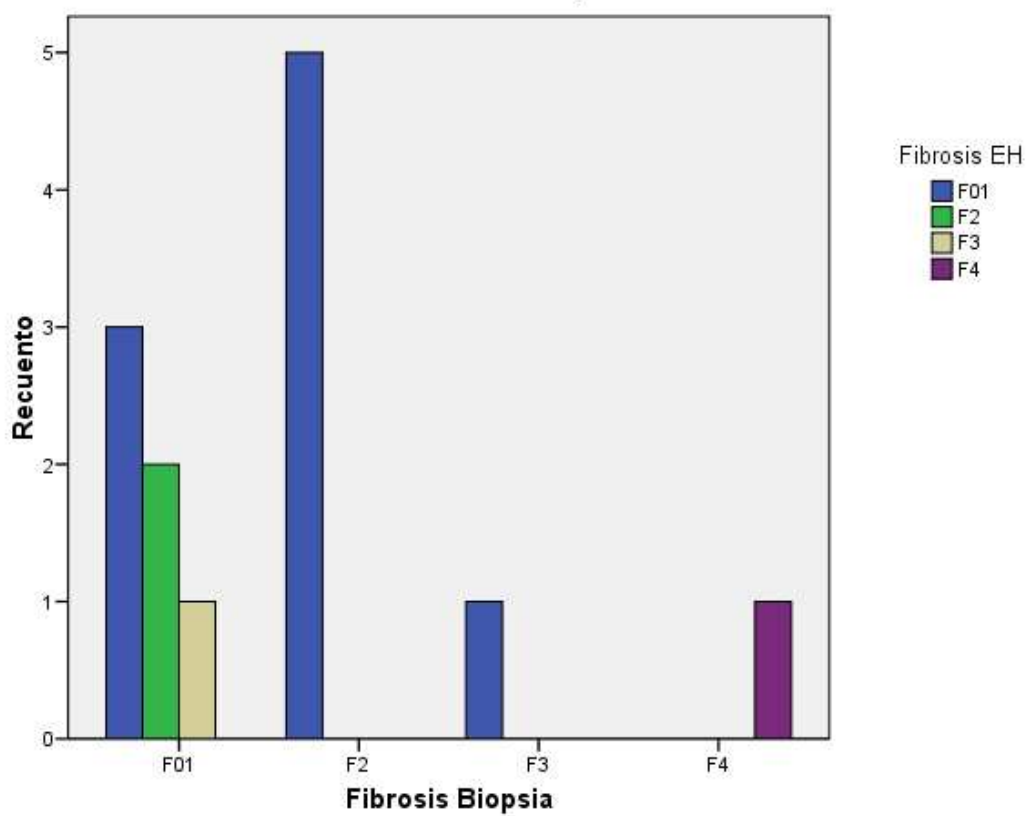


Tabla 57. Figura 57: No respuesta

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	2	1	0	0	3
	F2	Recuento	7	3	3	5	18
	F3	Recuento	3	2	1	4	10
	F4	Recuento	0	1	0	7	8
Total		Recuento	12	7	4	16	39

a Respuesta = No respuesta

Evolución de la fibrosis en pacientes no respondedores al tratamiento antiviral

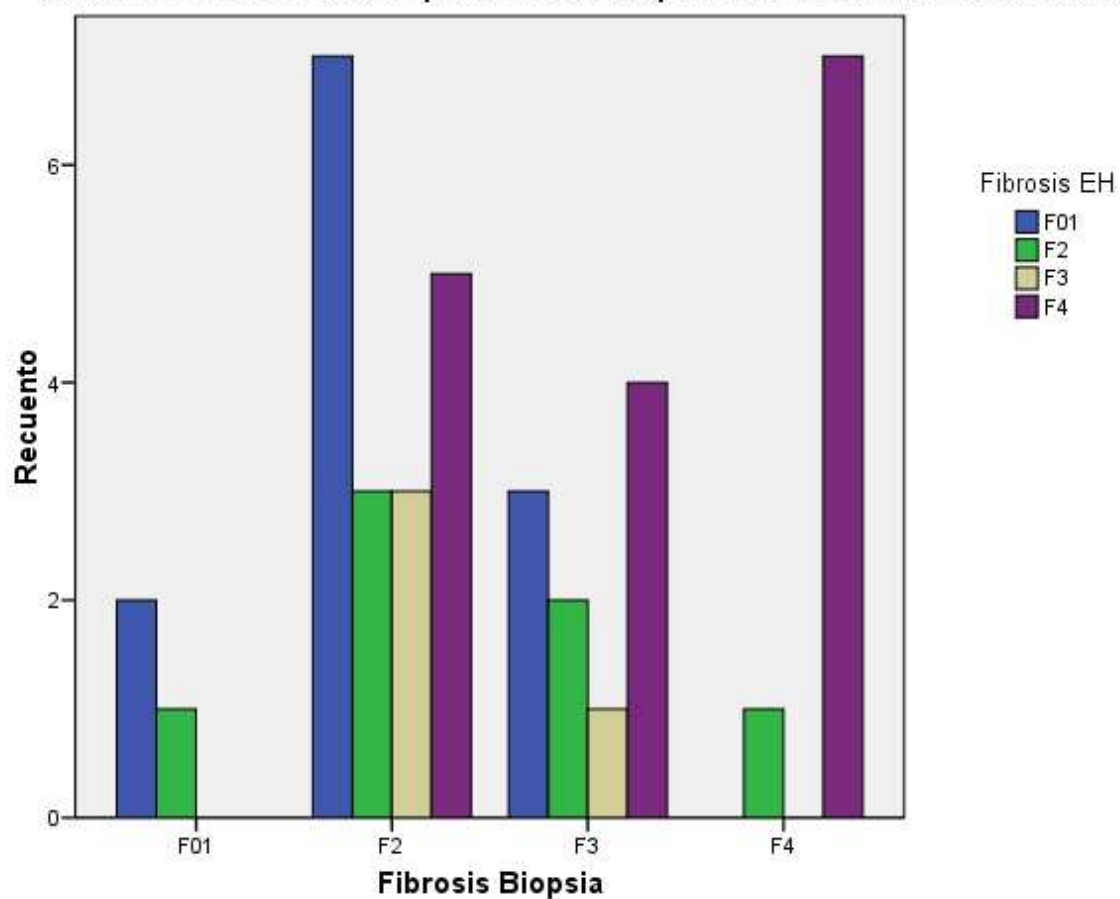


Tabla 58. Respuesta virológica rápida (respuesta virológica en el 3^{er} mes de tratamiento)

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	9	2	1	0	12
	F2	Recuento	13	0	1	2	16
	F3	Recuento	7	0	1	2	10
	F4	Recuento	0	0	0	2	2
Total		Recuento	29	2	3	6	40

a Variable = Respuesta viral rápida

Tabla 59: Respuesta en el 6^o mes de tratamiento

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	9	2	1	0	12
	F2	Recuento	15	0	1	2	18
	F3	Recuento	4	0	1	1	6
	F4	Recuento	0	0	0	3	3
Total		Recuento	28	2	3	6	39

a Variable = Respuesta

Tabla 60: Respuesta al final del tratamiento

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	11	2	1	0	14
	F2	Recuento	17	0	1	1	19
	F3	Recuento	6	0	1	1	8
	F4	Recuento	0	0	0	3	3
Total		Recuento	34	2	3	5	44

a Variable = RFT

Tabla 61: Respuesta bioquímica

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH			Total
			F01	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	9	0	0	9
	F2	Recuento	12	1	2	15
	F3	Recuento	6	0	1	7
	F4	Recuento	0	0	2	2
Total		Recuento	27	1	5	33

a Transaminasas al final del tratamiento = Normales

Tabla 62: Respuesta bioquímica en pacientes no respondedores

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH			Total
			F01	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	1	0	0	1
	F2	Recuento	1	1	1	3
	F3	Recuento	1	0	0	1
	F4	Recuento	0	0	1	1
Total		Recuento	3	1	2	6

a Transaminasas al final del tratamiento = Normales

7.1.2.4 Tiempo de tratamiento

Evaluamos la evolución de la fibrosis hepática en función del tiempo de tratamiento antiviral en pacientes con genotipo 1. Evaluando pacientes que cumplieron el tratamiento de 48 semanas y pacientes que recibieron menos de 48 semanas de tratamiento.

Tabla 63: 48 semanas de tratamiento

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	12	3	1	0	16
	F2	Recuento	17	0	1	5	23
	F3	Recuento	8	0	1	1	10
	F4	Recuento	0	1	0	6	7
Total		Recuento	37	4	3	12	56

a Semanas tratamiento = 48 semanas

Tabla 64: Menos de 48 semanas de tratamiento

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	1	0	0	0	1
	F2	Recuento	4	2	3	1	10
	F3	Recuento	1	2	1	2	6
	F4	Recuento	0	0	0	1	1
Total		Recuento	6	4	4	4	18

a Semanas tratamiento = < 48 semanas

7.1.2.5 Retratamiento

Se evaluó la evolución de la fibrosis en aquellos pacientes que presentaron tratamiento antiviral previo frente a aquellos que no lo recibieron, de forma global. Posteriormente, se evaluó la mejoría o el empeoramiento de la fibrosis en pacientes que no habían respondido al tratamiento antiviral, o bien habían presentado recidiva tras el mismo y que presentaban tratamientos previos frente a pacientes con RVS y tratamiento previo.

Tabla 65. Figura 65: Pacientes retratados

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	6	0	0	0	6
	F2	Recuento	9	1	1	5	16
	F3	Recuento	4	1	1	4	10
	F4	Recuento	0	0	0	4	4
Total		Recuento	19	2	2	13	36

a Retratamiento = Sí

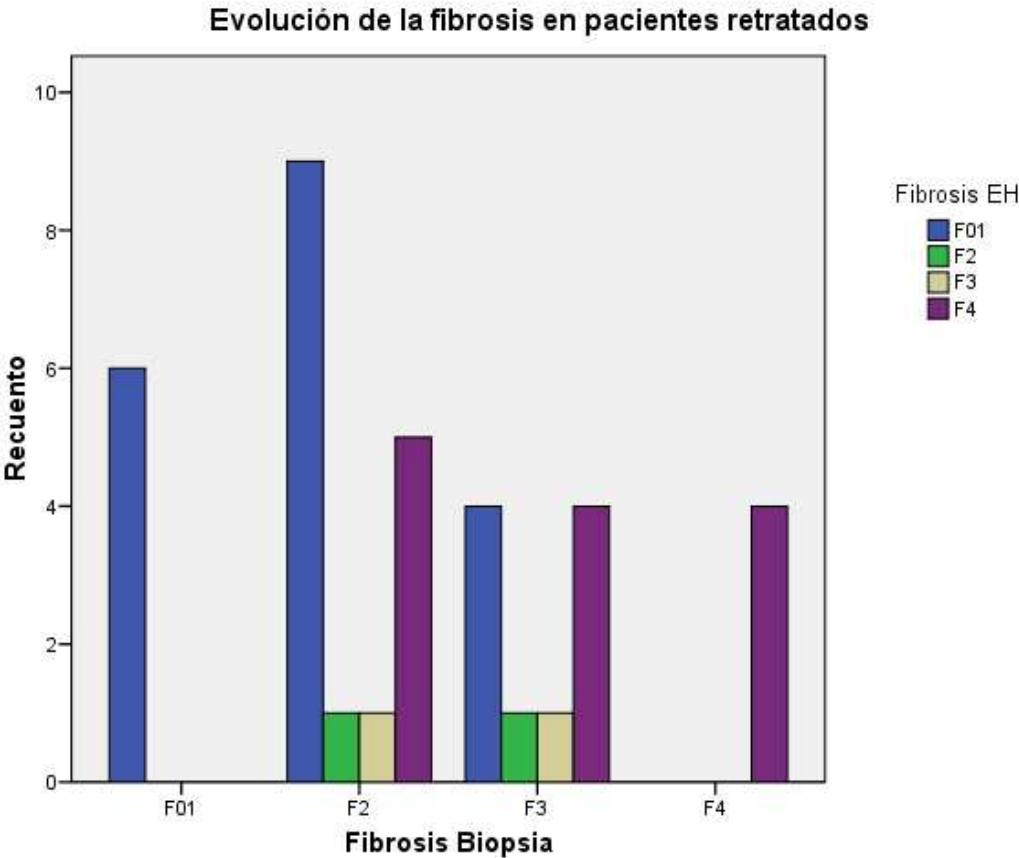


Tabla 66. Figura 66: Pacientes no retratados

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	8	3	1	0	12
	F2	Recuento	16	2	3	1	22
	F3	Recuento	6	1	1	1	9
	F4	Recuento	0	1	0	6	7
Total		Recuento	30	7	5	8	50

a Retratamiento = No

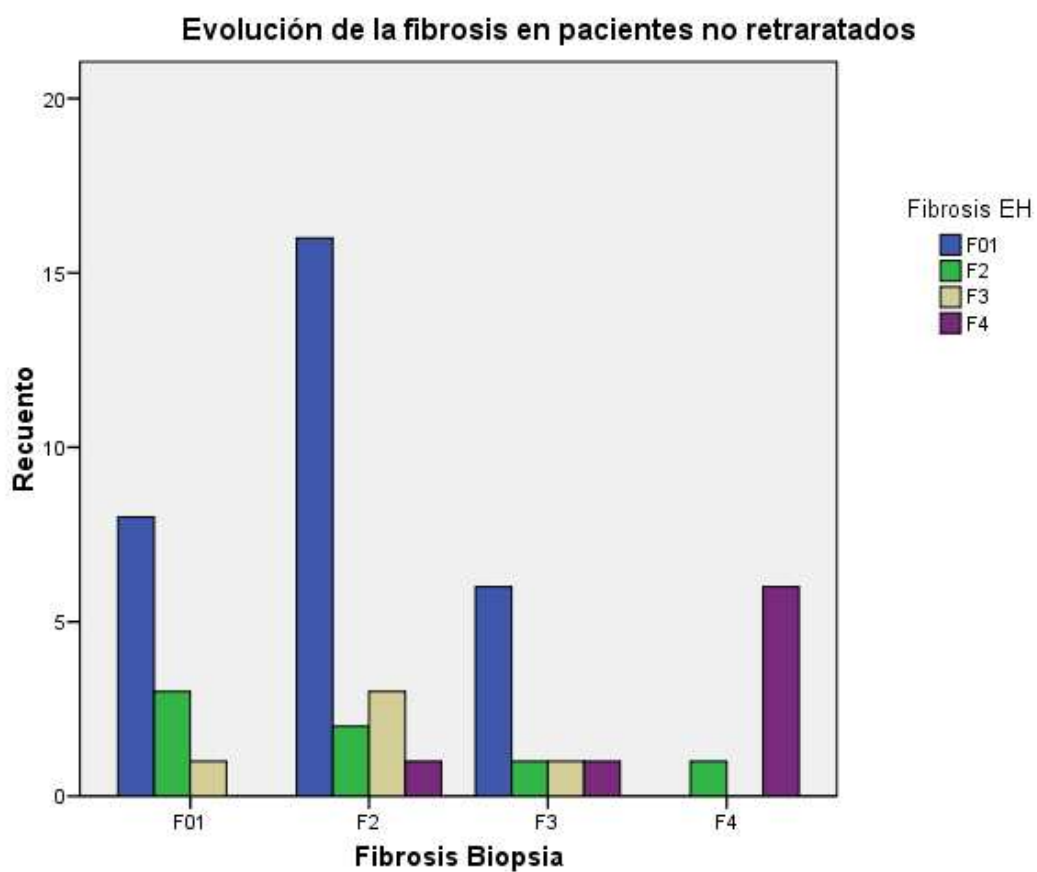


Tabla 67: Pacientes no respondedores o recidivantes y retratados

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	1	0	0	0	1
	F2	Recuento	4	1	1	5	11
	F3	Recuento	3	1	0	4	8
	F4	Recuento	0	0	0	3	3
Total		Recuento	8	2	1	12	23

a Retratamiento = Sí

7.1.2.6 Tipo de tratamiento previo

Tabla 68: Pacientes tratados con IFN en monoterapia

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F1	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F1	Recuento	5	0	0	0	5
	F2	Recuento	7	1	1	3	12
	F3	Recuento	2	0	0	0	2
	F4	Recuento	0	0	0	1	1
Total		Recuento	14	1	1	4	2

a Tratamiento previo = IFN

Tabla 69: Pacientes tratados con IFN más ribavirina

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH			Total
			F01	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	1	0	0	1
	F2	Recuento	2	0	1	3
	F3	Recuento	2	1	4	7
	F4	Recuento	0	0	1	1
Total		Recuento	5	1	6	12

a Tratamiento previo = IFN+Riba

Tabla 70: Pacientes tratados con PEG-IFN más ribavirina

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH		Total
			F2	F4	
Fibrosis Biopsia	F3	Recuento	1	0	1
	F4	Recuento	0	1	1
Total		Recuento	1	1	2

a Tratamiento previo = PEG+Riba

Tabla 71: Pacientes tratados con IFN en monoterapia e IFN más ribavirina

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH	Total
			F4	
Fibrosis Biopsia	F2	Recuento	1	1
	F4	Recuento	1	1
Total		Recuento	2	2

a Tratamiento previo = IFN e IFN+Riba

7.1.3 Características virológicas, bioquímicas y hematológicas basales

7.1.3.1 Viremia basal

Tabla 72: Viremia basal baja (≤ 600.000 UI/mL)

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	7	1	0	0	8
	F2	Recuento	14	0	0	2	16
	F3	Recuento	3	0	1	2	6
	F4	Recuento	0	0	0	3	3
Total		Recuento	24	1	1	7	33

a Viremia basal = ≤ 600.000 UI/mL

Tabla 73: Viremia basal alta (>600.000 UI/mL)

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	7	2	1	0	10
	F2	Recuento	10	3	4	3	20
	F3	Recuento	6	2	1	3	12
	F4	Recuento	0	1	0	7	8
Total		Recuento	23	8	6	13	50

a Viremia basal = >600.000 UI/mL

7.1.3.2 Bioquímica basal

Tabla 74: GOT basal normal

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	4	1	0	0	5
	F2	Recuento	4	0	0	1	5
	F3	Recuento	1	1	1	0	3
Total		Recuento	9	2	1	1	13

a GOT basal = normal

Tabla 75: GOT basal elevada

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	10	2	1	0	13
	F2	Recuento	21	3	4	5	33
	F3	Recuento	8	1	1	5	15
	F4	Recuento	0	1	0	10	11
Total		Recuento	39	7	6	20	72

a GOT basal = elevada

Tabla 76: GPT basal normal

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH		Total
			F01	F2	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	1	0	1
	F2	Recuento	1	0	1
	F3	Recuento	1	1	2
Total		Recuento	3	1	4

a GPT basal = Normal

Tabla 77: GPT basal elevada

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	13	3	1	0	17
	F2	Recuento	24	3	4	6	37
	F3	Recuento	8	1	2	5	16
	F4	Recuento	0	1	0	10	11
Total		Recuento	45	8	7	21	81

a GPT basal = elevada

Tabla 78: gammaGT basal normal

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	9	1	1	0	11
	F2	Recuento	9	0	1	2	12
	F3	Recuento	3	0	1	1	5
Total		Recuento	21	1	3	3	28

a gammaGT basal = Normal

Tabla 79: GammaGT basal elevada

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	5	2	0	0	7
	F2	Recuento	16	3	3	4	26
	F3	Recuento	6	2	1	4	13
	F4	Recuento	0	1	0	10	11
Total		Recuento	27	8	4	18	57

a GammaGT basal = Elevada

Tabla 80: Bilirrubina basal normal

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	14	3	1	0	18
	F2	Recuento	18	2	3	5	28
	F3	Recuento	9	2	2	5	18
	F4	Recuento	0	1	0	8	9
Total		Recuento	41	8	6	18	73

a Bb basal = Normal

Tabla 81: Bilirrubina basal elevada

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F2	Recuento	7	1	1	1	10
	F4	Recuento	0	0	0	2	2
Total		Recuento	7	1	1	3	12

a Bb basal = Elevada

Tabla 82: Colesterol basal normal

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	8	2	1	0	11
	F2	Recuento	18	1	3	5	27
	F3	Recuento	7	1	1	5	14
	F4	Recuento	0	1	0	8	9
Total		Recuento	33	5	5	18	61

a Colesterol basal = Normal

Tabla 83: Colesterol basal elevado

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	6	1	0	0	7
	F2	Recuento	3	1	1	1	6
	F3	Recuento	2	1	1	0	4
	F4	Recuento	0	0	0	1	1
Total		Recuento	11	3	2	2	18

a Colesterol basal = Elevado

7.1.3.3 Hematología basal

Se eliminaron los niveles de hemoglobina y leucocitos basales al estar en rangos normales en todos los pacientes.

Tabla 84: Plaquetas basales normales

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis EH				Total
			F01	F2	F3	F4	
Fibrosis Biopsia	F01	Recuento	14	3	1	0	18
	F2	Recuento	24	3	4	3	34
	F3	Recuento	6	2	2	5	15
	F4	Recuento	0	1	0	4	5
Total		Recuento	44	9	7	12	72

a Plaquetas basales = normal

Tabla 85: Plaquetas basales disminuidas

Tabla de contingencia Fibrosis Biopsia * Fibrosis EH(a)

			Fibrosis Castera		Total
			F01	F4	
Fibrosis Biopsia	F2	Recuento	1	3	4
	F3	Recuento	3	0	3
	F4	Recuento	0	6	6
Total		Recuento	4	9	13

a Plaquetas basales = disminuidas

7.2 Progresión de la fibrosis hepática durante el seguimiento. Curvas de supervivencia

7.2.1 Características demográficas y clínicas basales

Tabla 86. Figura 86: Edad

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Edad	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
≤60	79,658	7,217	65,513	93,802	74,000	6,373	61,510	86,490
>60	83,091	15,762	52,198	113,984	65,000	7,156	50,974	79,026
Global	84,855	8,156	68,870	100,840	72,000	4,403	63,371	80,629

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,028	1	,867

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Edad.

Evolución de la fibrosis hepática. Mejoría o estabilización de la fibrosis hepática en función de la edad

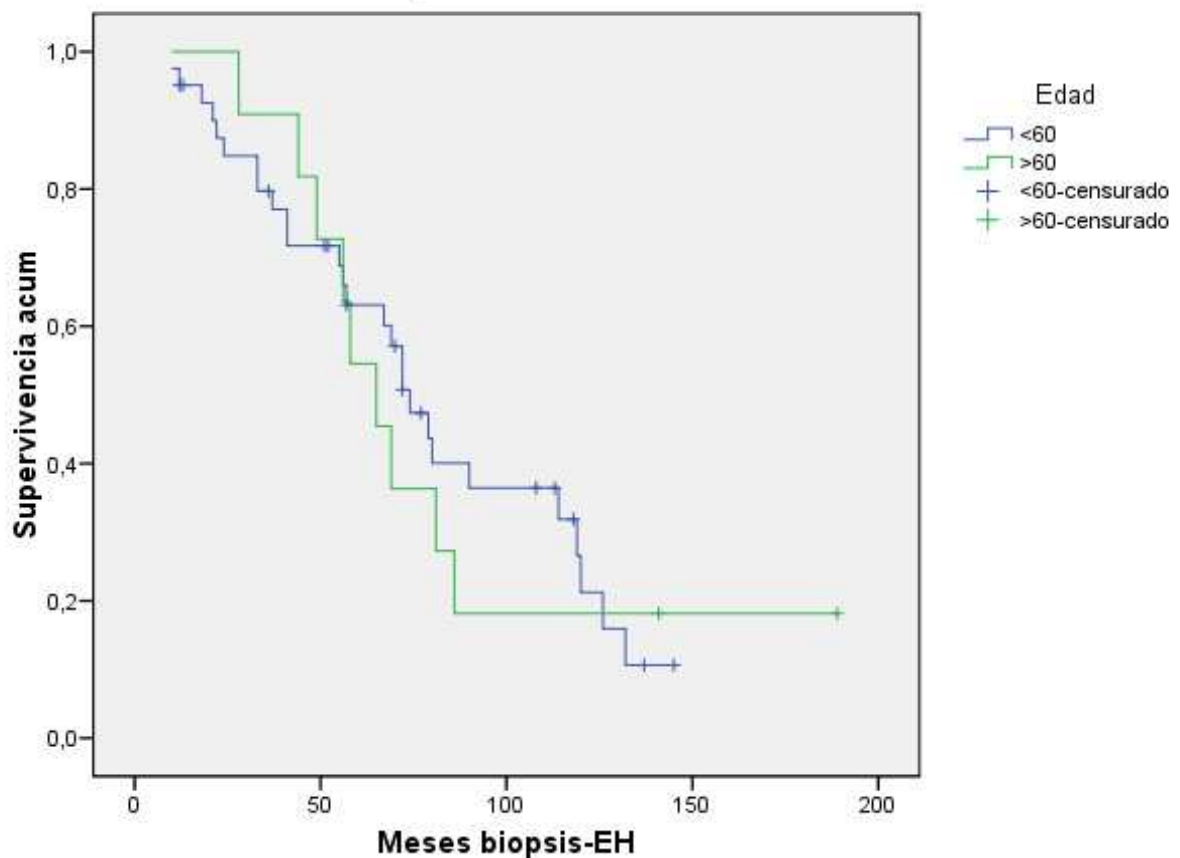


Tabla 87. Figura 87: Sexo

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Sexo	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Hombre	84,124	8,667	67,136	101,112	74,000	6,828	60,617	87,383
Mujer	78,444	14,241	50,531	106,358	56,000	,745	54,539	57,461
Global	84,855	8,156	68,870	100,840	72,000	4,403	63,371	80,629

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,003	1	,955

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Sexo.

Evolución de la fibrosis hepática. Mejoría o estabilización de la fibrosis hepática en función del sexo

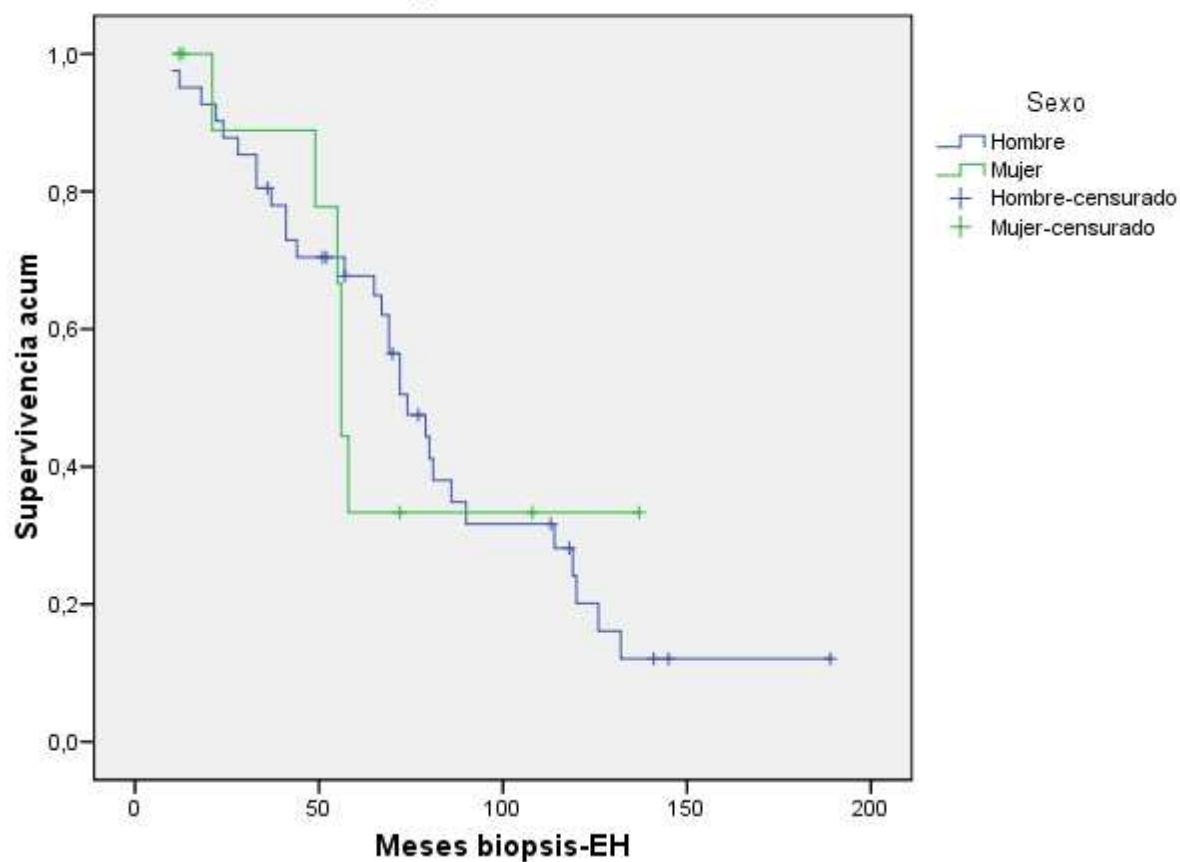


Tabla 88. Figura 88: IMC

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

IMC	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
normal	81,978	10,222	61,943	102,013	74,000	12,561	49,381	98,619
sobrepeso/obesidad	78,386	9,716	59,342	97,430	79,000	9,361	60,653	97,347
Global	79,929	7,211	65,795	94,062	74,000	6,597	61,070	86,930

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,001	1	,973

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de IMC.

Evolución de la fibrosis hepática. Mejoría o estabilización de la fibrosis hepática en función del IMC

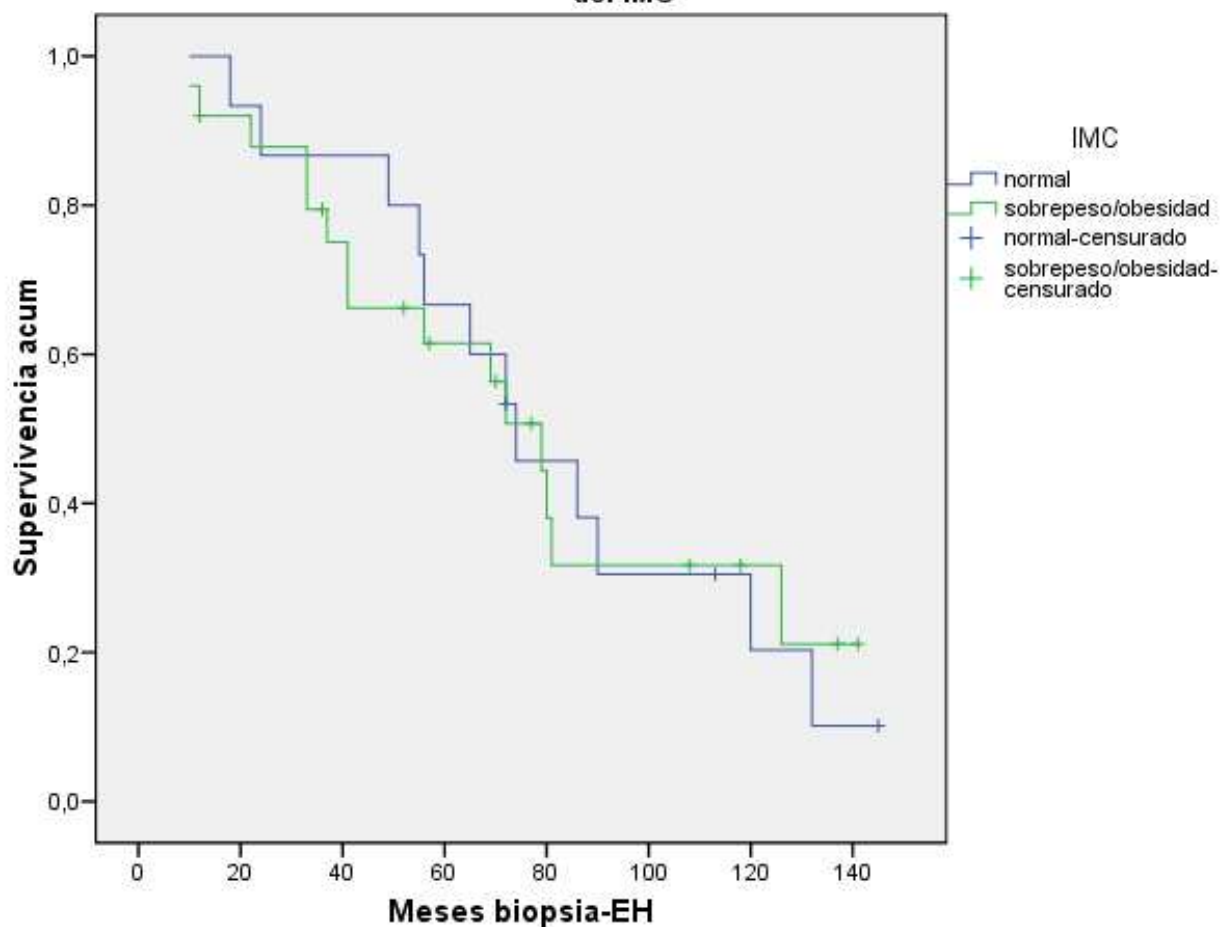


Tabla 89. Figura 89: Genotipo viral

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Genotipo	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
no1	41,100	6,135	29,074	53,126	44,000	8,754	26,842	61,158
1	88,723	8,624	71,821	105,625	74,000	6,310	61,633	86,367
Global	84,855	8,156	68,870	100,840	72,000	4,403	63,371	80,629

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,601	1	,006

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Genotipo.

Evolución de la fibrosis hepática. Mejoría o estabilización de la fibrosis hepática en función del genotipo viral

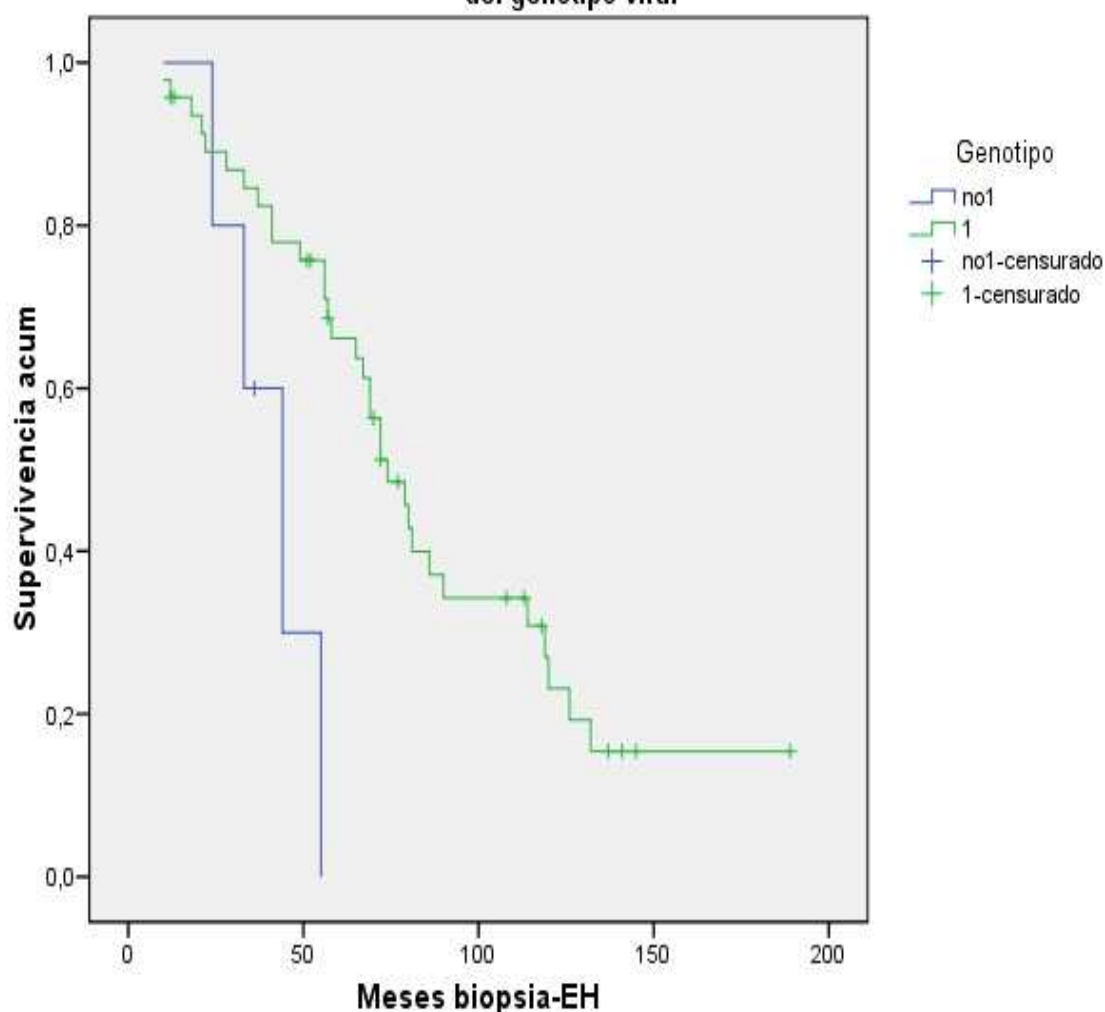


Tabla 90. Figura 90: Actividad necroinflamatoria

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Actividad necroinflamatoria	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
act leve	156,000	26,944	103,189	208,811
act moderada grave	76,393	6,276	64,092	88,694	72,000	4,151	63,864	80,136
Global	87,118	8,337	70,777	103,458	72,000	6,053	60,137	83,863

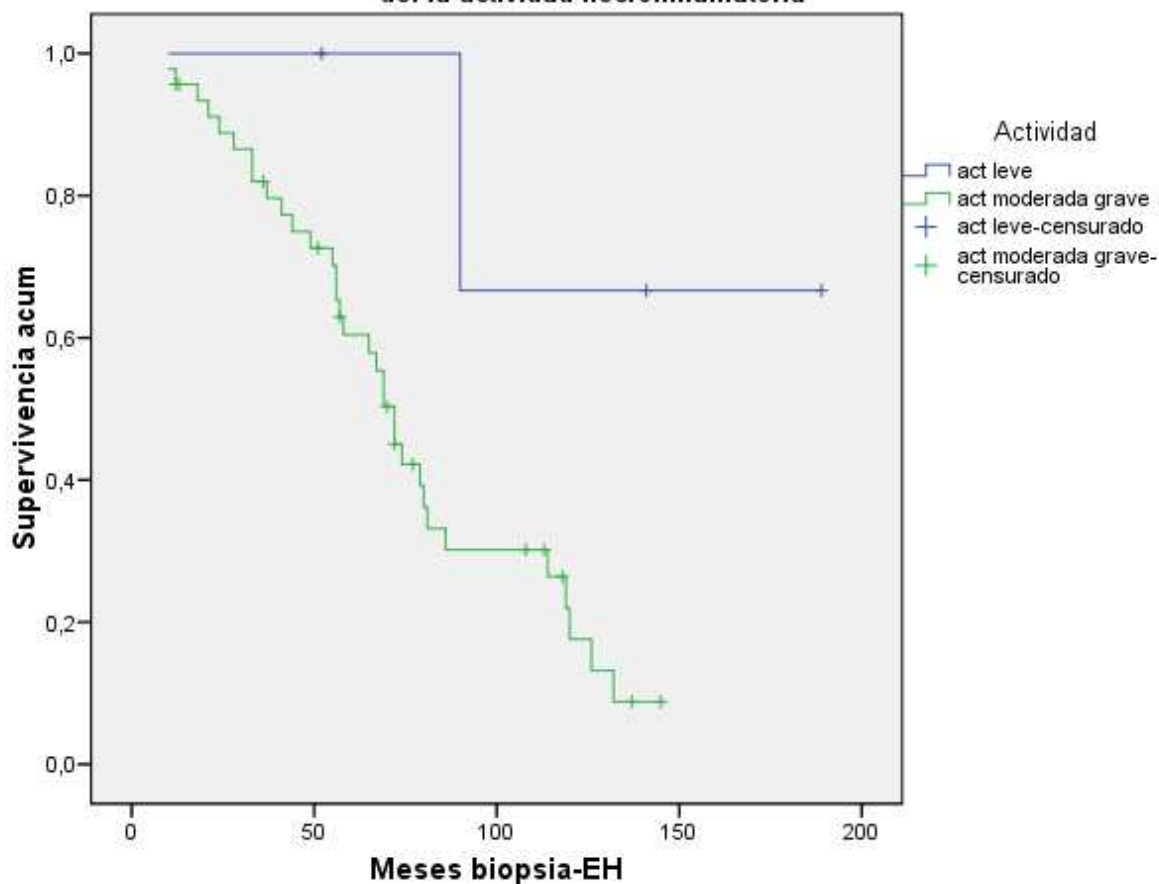
a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,964	1	,046

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Actividad necroinflamatoria.

Evolución de la fibrosis hepática. Mejoría o estabilización de la fibrosis hepática en función del la actividad necroinflamatoria



7.2.2 Características del tratamiento antiviral

Tabla 91. Figura 91: Tipo de tratamiento antiviral

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Tipo de tratamiento	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
PEG+RBV	83,220	8,909	65,759	100,681	72,000	11,625	49,215	94,785
IFN+RBV	100,667	14,787	71,685	129,648	72,000	19,290	34,192	109,808
Global	84,855	8,156	68,870	100,840	72,000	4,403	63,371	80,629

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,393	1	,531

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de tipo de tratamiento.

Evolución de la fibrosis hepática. Mejoría o estabilización de la fibrosis hepática en función del tipo de tratamiento

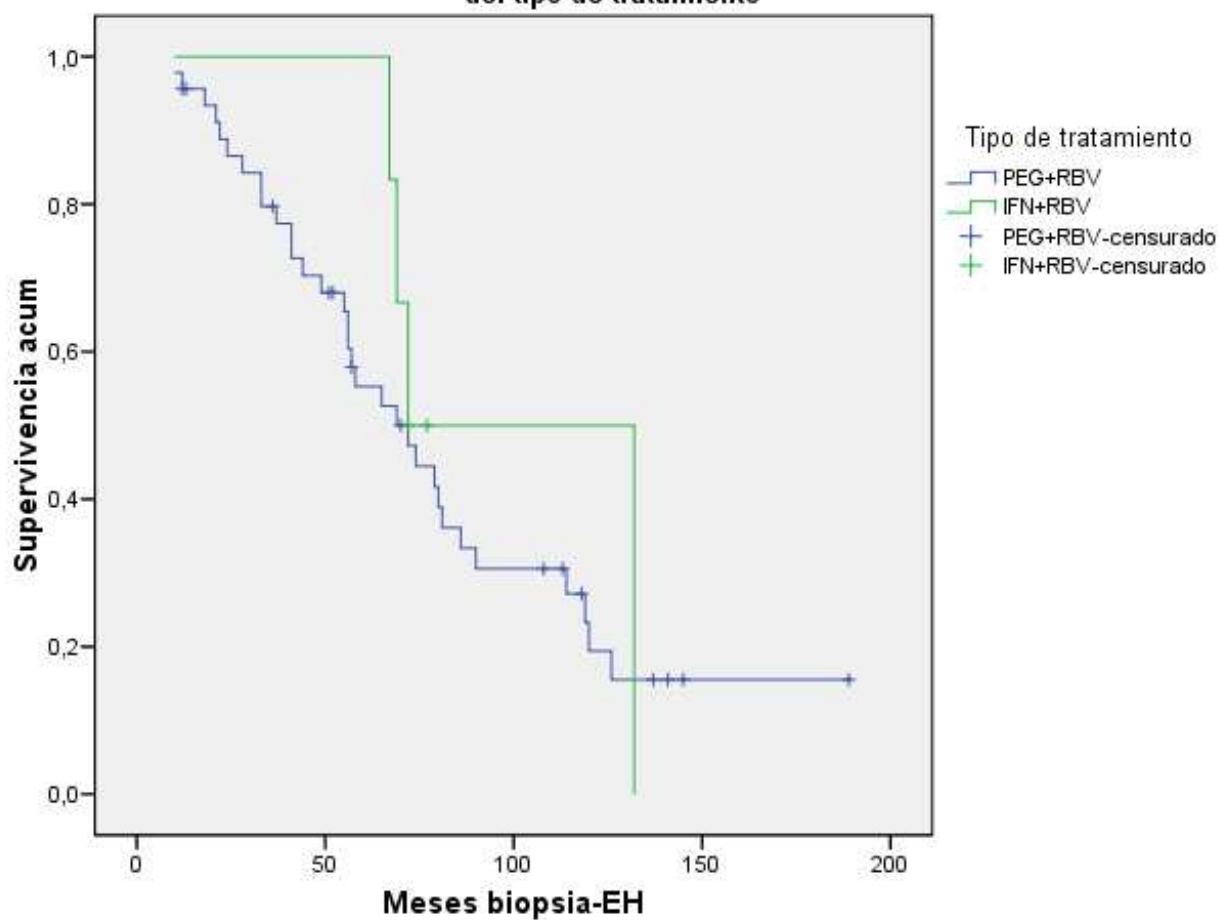


Tabla 92. Figura 92: Subtipo de tratamiento

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Subtipo de tratamiento	Media(a)			Mediana				
	Estimación Límite inferior	Error típico Límite superior	Intervalo de confianza al 95% Límite inferior	Estimación Límite superior		Error típico Límite superior	Intervalo de confianza al 95% Límite inferior	
PEG a2b	68,622	8,333	52,289	84,955	58,000	14,012	30,537	85,463
PEG a2a	94,299	14,054	66,753	121,845	72,000	13,839	44,876	99,124
Intron A	100,667	14,787	71,685	129,648	72,000	19,290	34,192	109,808
Global	84,855	8,156	68,870	100,840	72,000	4,403	63,371	80,629

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones por pares

Subtipo de tratamiento		PEG a2b		PEG a2a		Intron A	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	PEG a2b			1,241	,265	,877	,349
	PEG a2a	1,241	,265			,111	,739
	Intron A	,877	,349	,111	,739		

Evolución de la fibrosis hepática. Mejoría o estabilización de la fibrosis hepática en función del subtipo de tratamiento

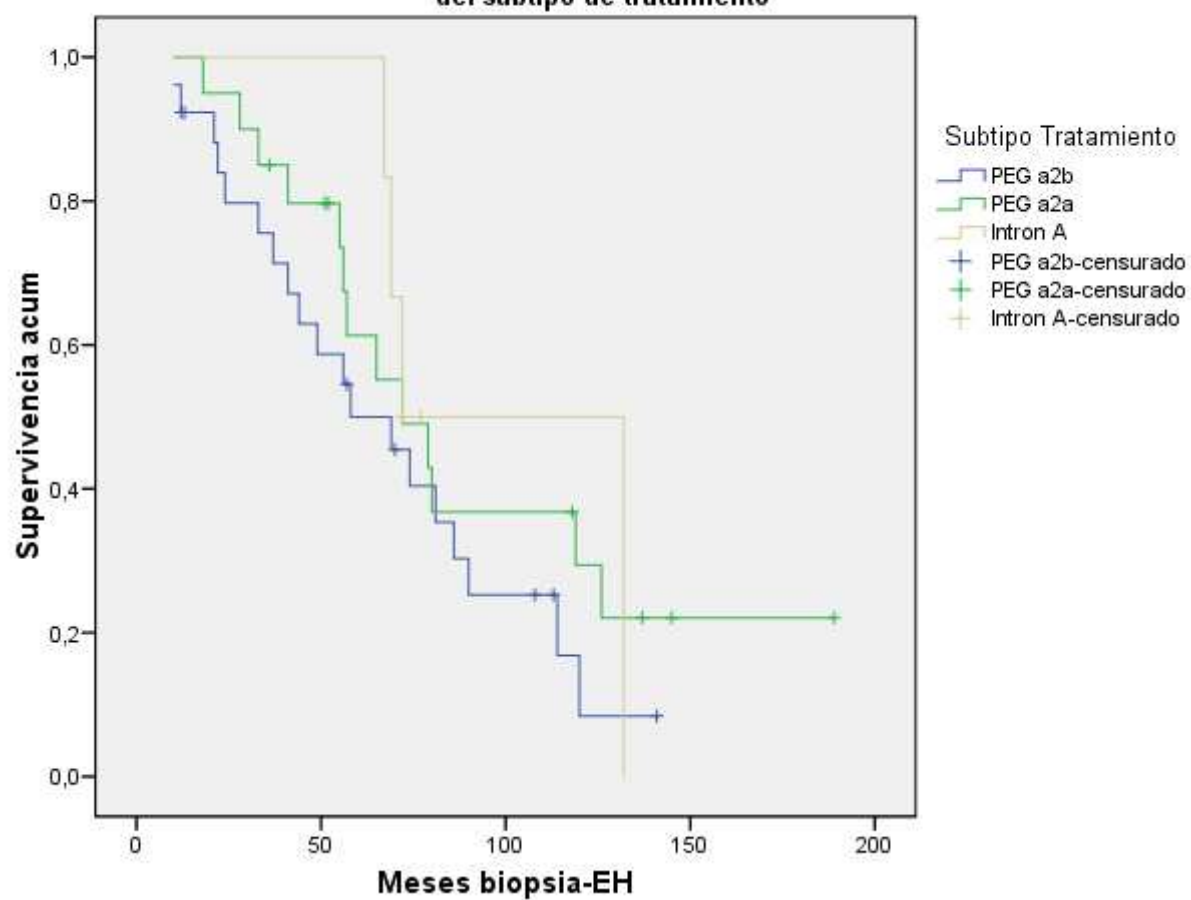


Tabla 93. Figura 93: Tiempo de tratamiento

Se calculó la evolución de la fibrosis hepática en función del tiempo de tratamiento en pacientes con genotipo 1.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Tiempo de tratamiento	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
48 semanas	87,709	10,564	67,002	108,415	79,000	6,554	66,155	91,845
< 48 semanas	107,000	11,522	84,417	129,583	119,000	32,527	55,247	182,753
Global	94,066	9,030	76,368	111,764	80,000	6,047	68,148	91,852

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,624	1	,203

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Tiempo de tratamiento.

Evolución de la fibrosis hepática. Mejoría o estabilización de la fibrosis hepática en función del tiempo de tratamiento (pacientes con genotipo 1)

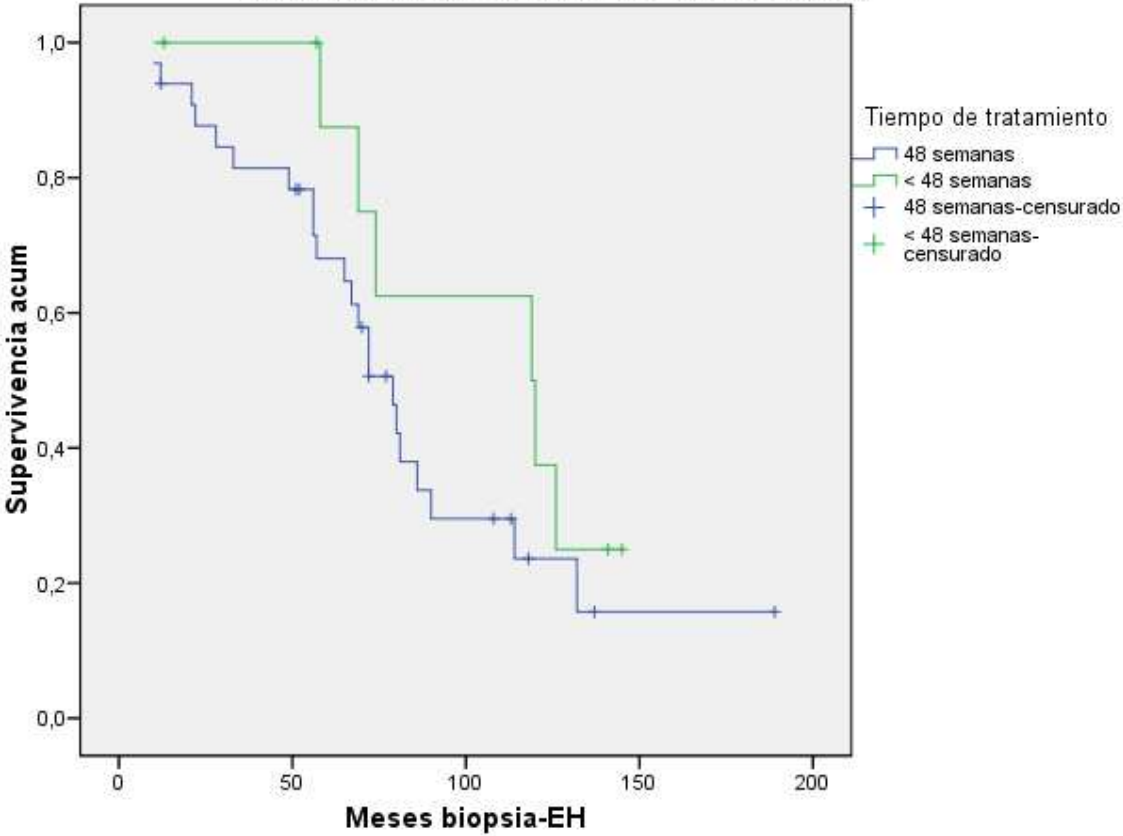


Tabla 94. Figura 94: Tipo de respuesta al tratamiento

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Respuesta	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No respuesta	89,225	10,097	69,435	109,016	119,000	43,856	33,043	204,957
recidiva	88,540	19,238	50,833	126,246	79,000	14,144	51,277	106,723
RVS	63,108	7,481	48,446	77,770	67,000	8,206	50,915	83,085
Global	84,855	8,156	68,870	100,840	72,000	4,403	63,371	80,629

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones por pares

Respuesta		No respuesta		recidiva		RVS	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	No respuesta			,120	,729	4,059	,044
	recidiva	,120	,729			1,478	,224
	RVS	4,059	,044	1,478	,224		

Evolución de la fibrosis hepática. Mejoría o estabilización de la fibrosis hepática en función del tipo de rspuesta

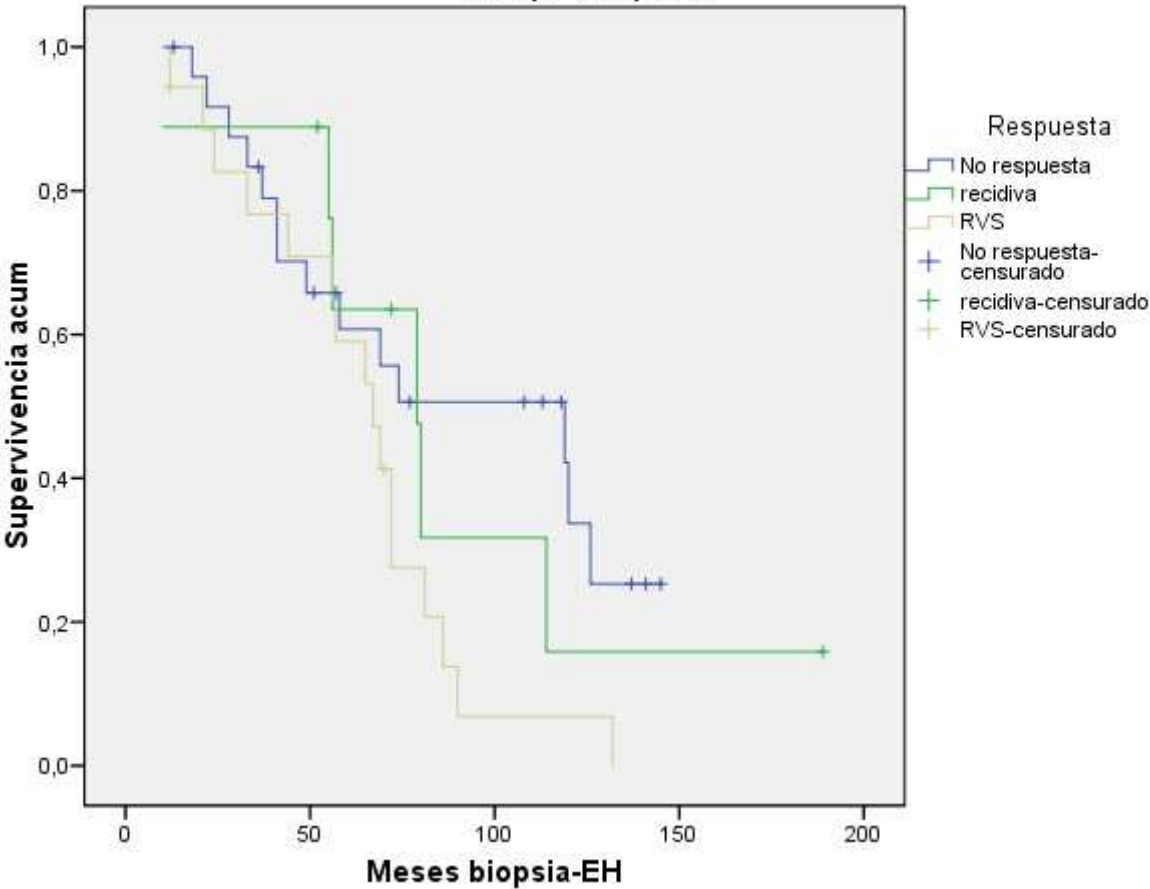


Tabla 95. Figura 95: Respuesta bioquímica

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Respuesta bioquímica	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Sí	73,000	7,947	57,423	88,577	69,000	3,043	63,035	74,965
No	101,418	13,198	75,549	127,287	80,000	23,221	34,488	125,512
Global	89,693	8,784	72,478	106,909	74,000	5,930	62,378	85,622

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,273	1	,132

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Respuesta bioquímica.

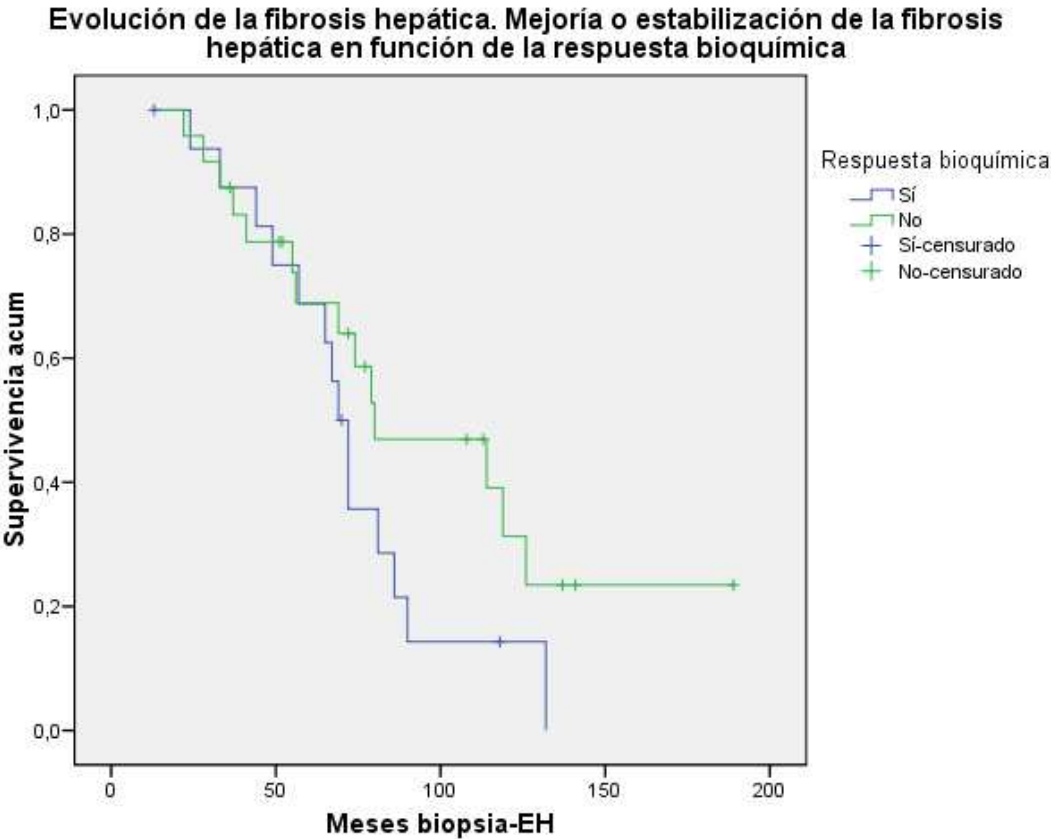


Tabla 96. Figura 96: Respuesta bioquímica en pacientes no respondedores

Medias y medianas del tiempo de supervivencia (b)

Resp. bioquímica	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Sí	83,500	24,395	35,685	131,315	49,000	.	.	.
No	103,911	13,630	77,196	130,627	80,000	28,282	24,568	135,432
Global	104,554	13,256	78,572	130,537	80,000	30,485	20,250	139,750

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales(a)

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,008	1	,927

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Resp. bioquímica.

Evolución de la fibrosis hepática. Mejoría o estabilización de la fibrosis hepática en función de la respuesta bioquímica. Pacientes no respondedores.

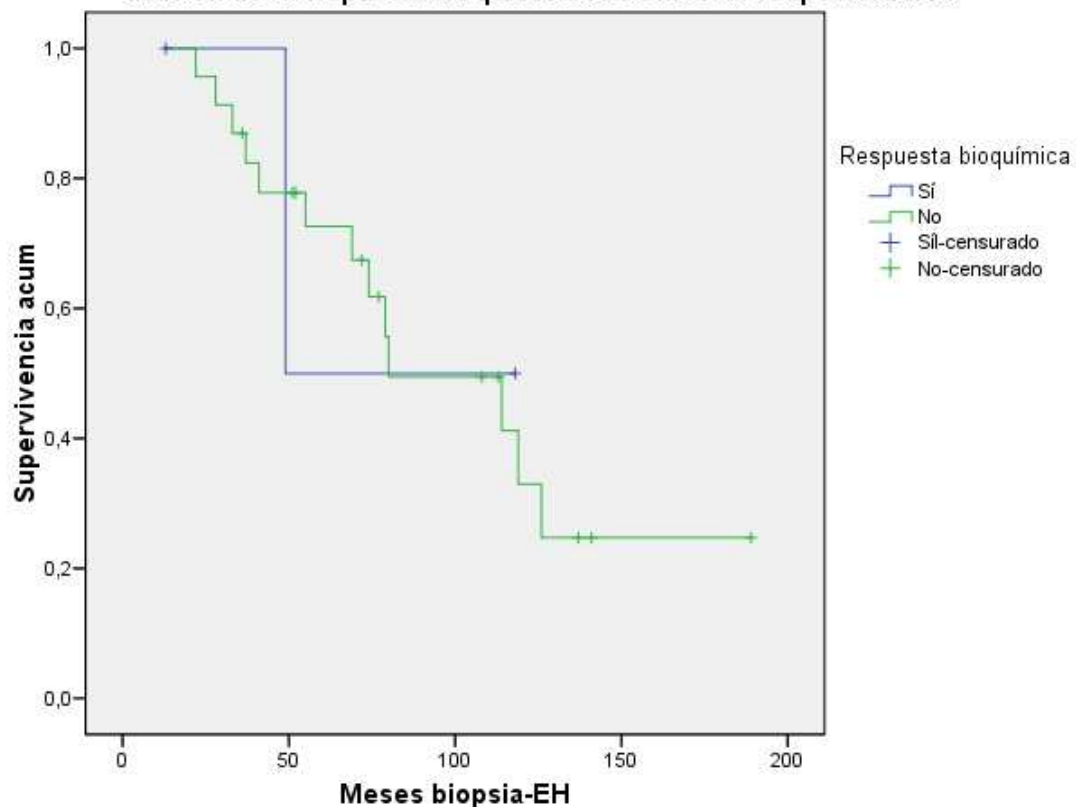


Tabla 97. Figura 97: Tratamiento previo (retratamiento)

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Retratamiento	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	63,864	9,008	46,207	81,520	67,000	7,872	51,572	82,428
Sí	95,746	9,002	78,103	113,390	114,000	20,513	73,794	154,206
Global	84,855	8,156	68,870	100,840	72,000	4,403	63,371	80,629

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,834	1	,009

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Retratamiento.

Evolución de la fibrosis hepática. Mejoría o estabilización de la fibrosis hepática en función de la presencia de tratamientos previos (Retratamiento)

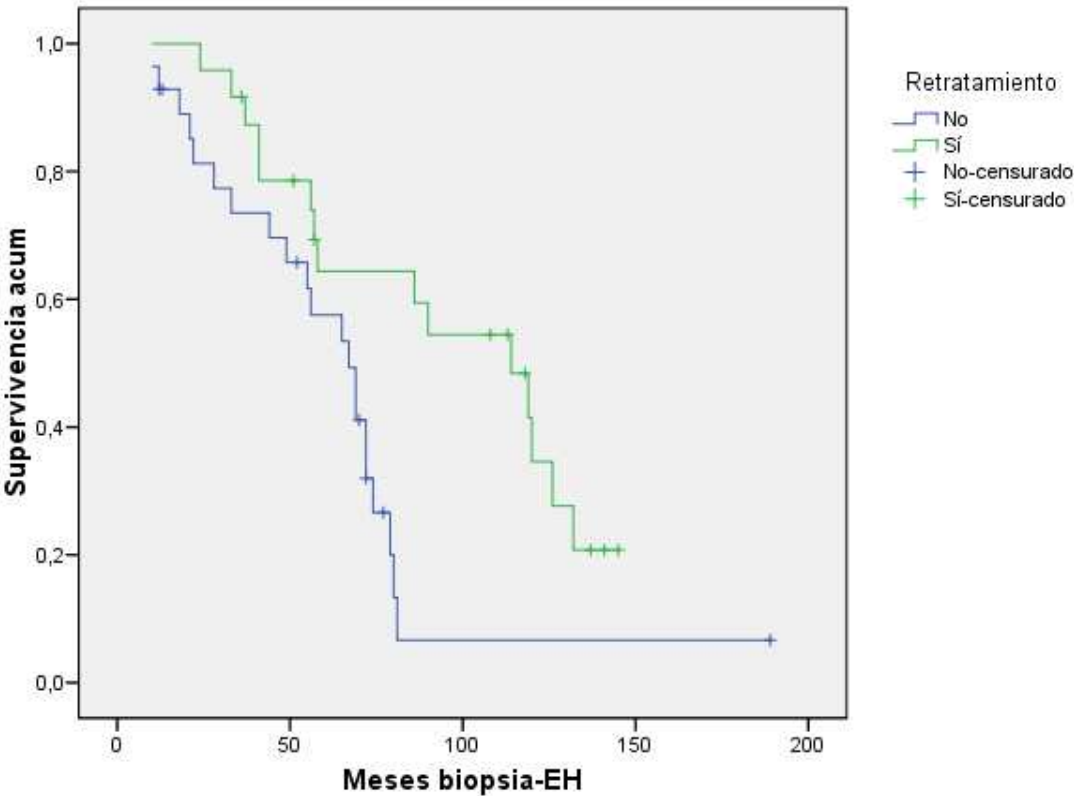


Tabla 98. Figura 98: Tipo de tratamiento previo

Se evaluó el tipo de tratamiento recibido, en el subgrupo de pacientes que habían recibido tratamientos previos, con los siguientes resultados.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

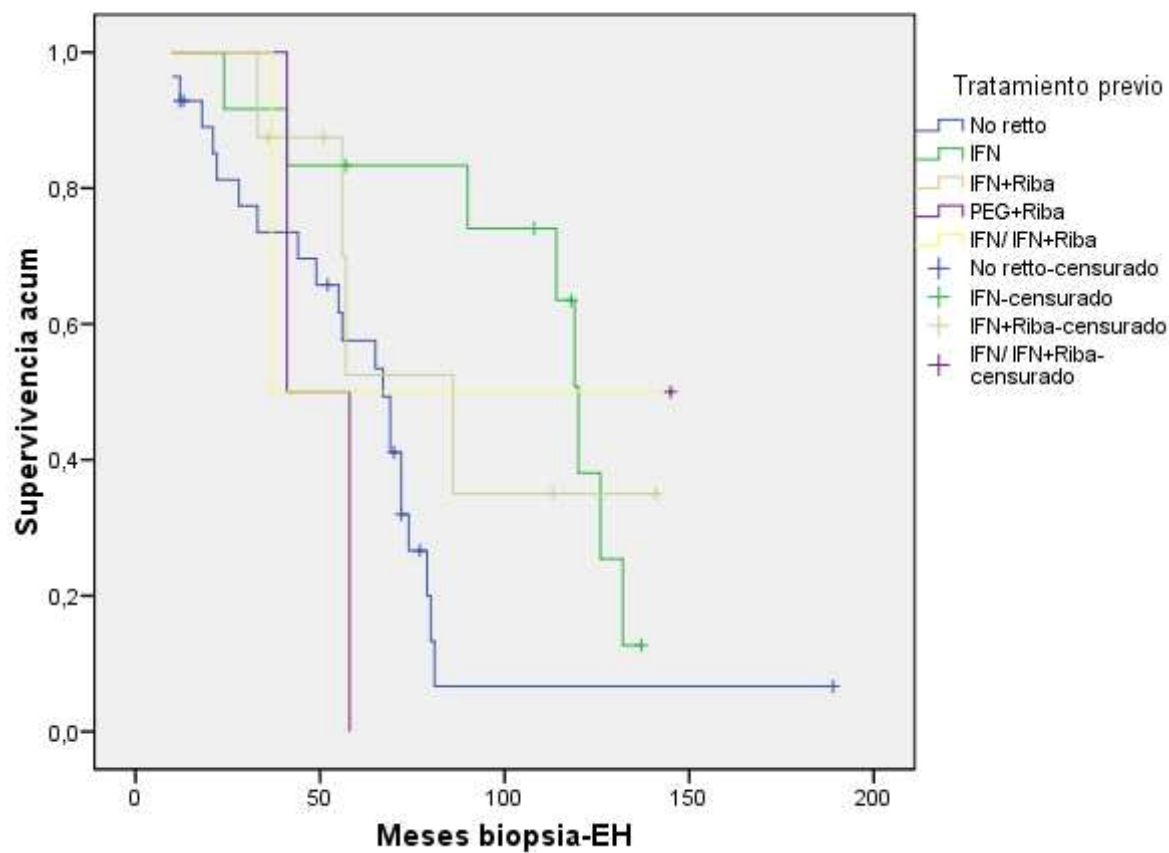
Tipo de tratamiento/s previo/s	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No retto	63,864	9,008	46,207	81,520	67,000	7,872	51,572	82,428
IFN	106,321	10,323	86,087	126,555	120,000	3,899	112,358	127,642
IFN+Riba	88,300	16,652	55,663	120,937	86,000	16,914	52,849	119,151
PEG+Riba	49,500	8,500	32,840	66,160	41,000	.	.	.
IFN/IFN+Riba	91,000	38,184	16,160	165,840	37,000	.	.	.
Global	84,855	8,156	68,870	100,840	72,000	4,403	63,371	80,629

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones por pares

Tipo de tratamiento/s previo/s		No retto		IFN		IFN+Riba		PEG+Riba		IFN/IFN+Riba	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	No retto			7,843	,005	2,471	,116	1,294	,255	,869	,351
	IFN	7,843	,005			,214	,644	4,657	,031	,249	,618
	IFN+Riba	2,471	,116	,214	,644			1,045	,307	,005	,942
	PEG+Riba	1,294	,255	4,657	,031	1,045	,307			,154	,695
	IFN/IFN+Riba	,869	,351	,249	,618	,005	,942	,154	,695		

Evolución de la fibrosis hepática. Mejoría o estabilización de la fibrosis hepática en pacientes retratados en función del tratamiento previo recibido



7.2.3 Características virológicas, bioquímicas y hematológicas

Tabla 99. Figura 99: Viremia basal (mayor/menor de 600.000 UI/L)

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Viremia basal	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
<600000	73,049	9,956	53,535	92,564	65,000	13,789	37,974	92,026
>600000	84,590	10,415	64,176	105,003	74,000	6,780	60,711	87,289
Global	81,893	7,863	66,482	97,303	72,000	4,335	63,503	80,497

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,209	1	,647

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de viremia basal.

Evolución de la fibrosis hepática. Mejoría o estabilización de la fibrosis hepática en función de la viremia basal

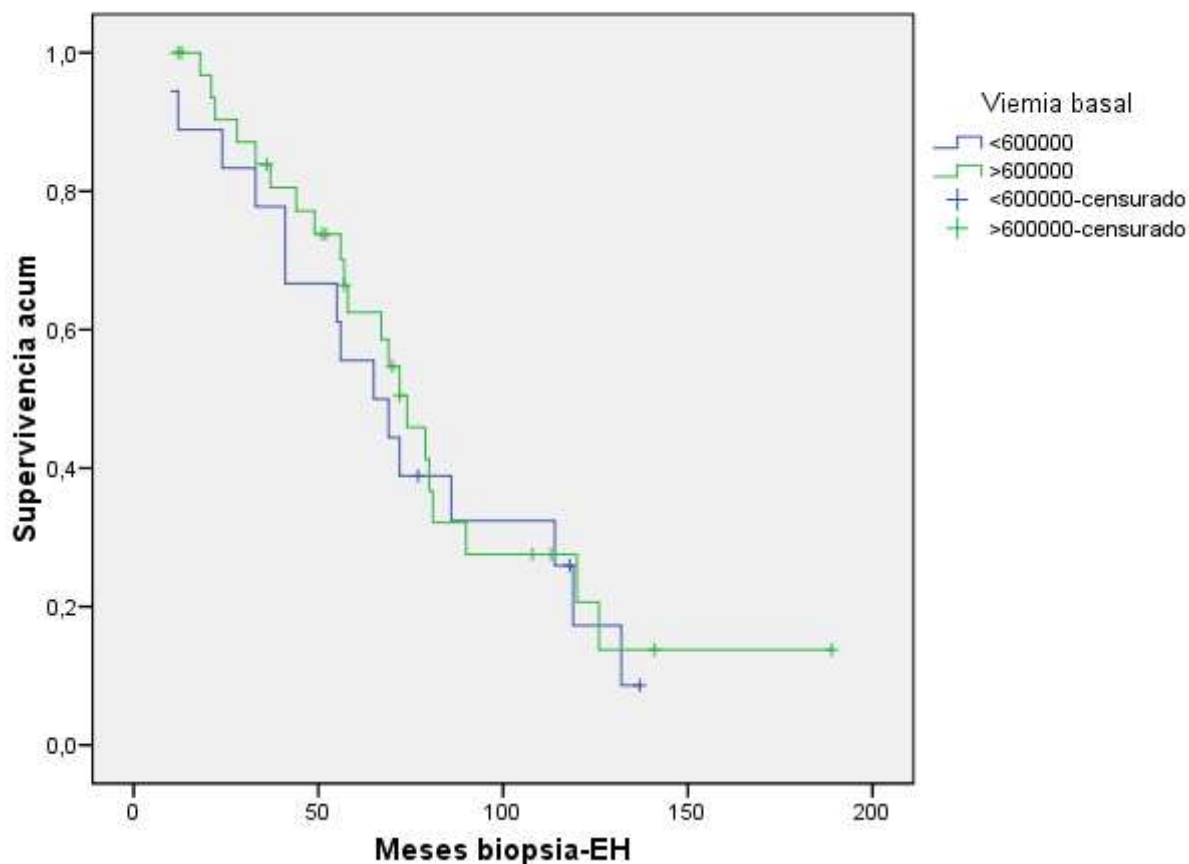


Tabla 100. Figura 100: GOT basal

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

GOT basal	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
normal	79,000	6,670	65,927	92,073	80,000	1,309	77,434	82,566
elevada	85,800	9,393	67,390	104,209	69,000	4,067	61,028	76,972
Global	84,855	8,156	68,870	100,840	72,000	4,403	63,371	80,629

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,003	1	,955

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de GOT basal.

Evolución de la fibrosis hepática. Mejoría o estabilización de la fibrosis hepática en función de los niveles basales de GOT

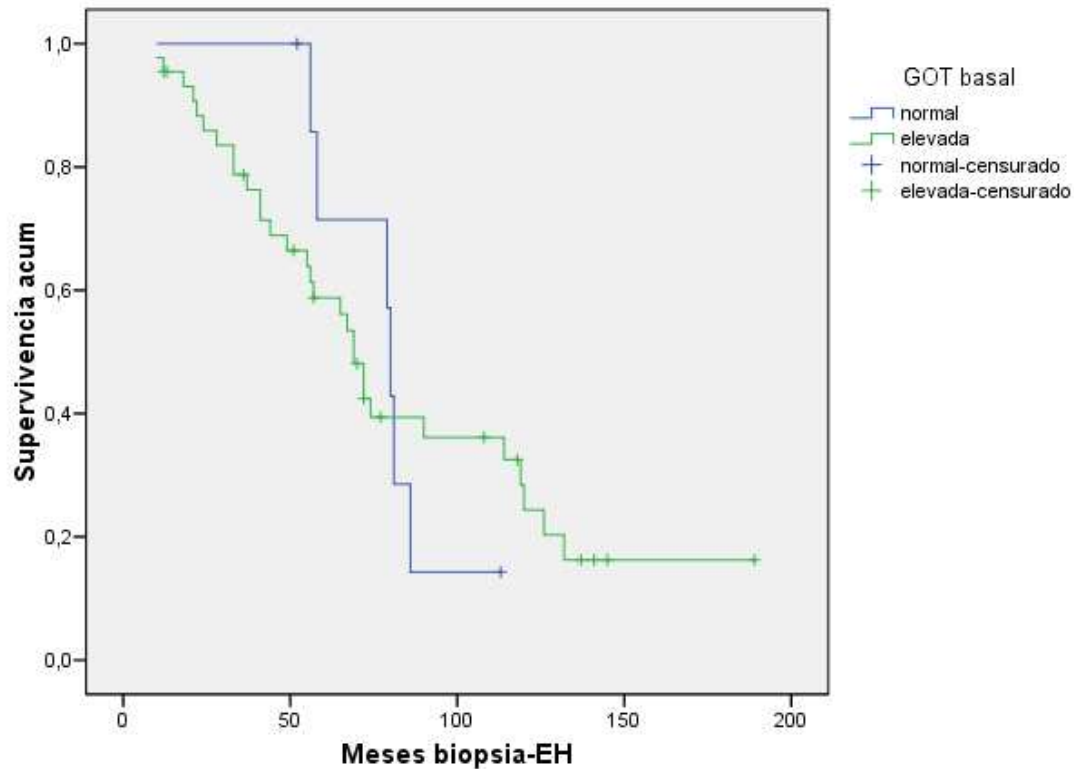


Tabla 101. Figura 101: GPT basal

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

GPT basal	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Normal	75,000	8,622	58,102	91,898	81,000	18,779	44,192	117,808
elevada	86,188	8,753	69,032	103,344	72,000	4,209	63,751	80,249
Global	84,855	8,156	68,870	100,840	72,000	4,403	63,371	80,629

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,108	1	,743

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de GPT basal.

Evolución de la fibrosis hepática. Mejoría o estabilización de la fibrosis hepática en función de los niveles basales de GPT

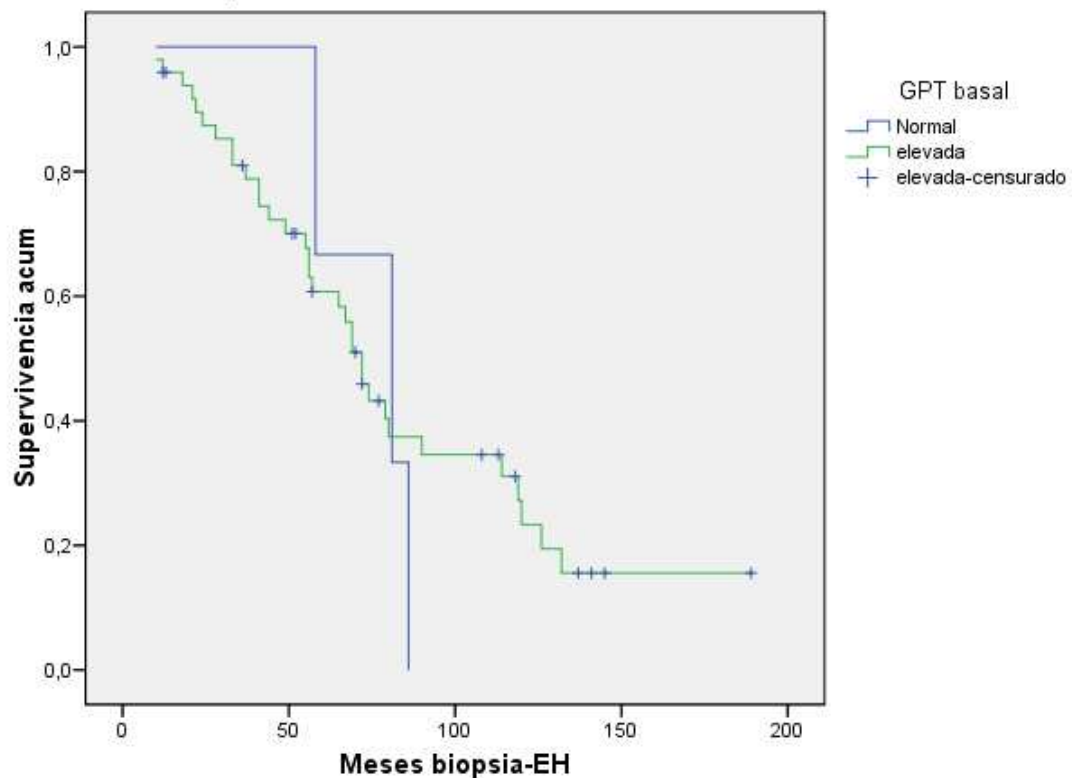


Tabla 102. Figura 102: gammaGT basal

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

gammaGT basal	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
normal	95,929	14,832	66,858	124,999	72,000	11,548	49,366	94,634
elevada	74,803	7,363	60,371	89,235	69,000	13,359	42,816	95,184
Global	84,855	8,156	68,870	100,840	72,000	4,403	63,371	80,629

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,607	1	,436

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de gammaGT basal.

Evolución de la fibrosis hepática. Mejoría o estabilización de la fibrosis hepática en función de los niveles basales de GGT

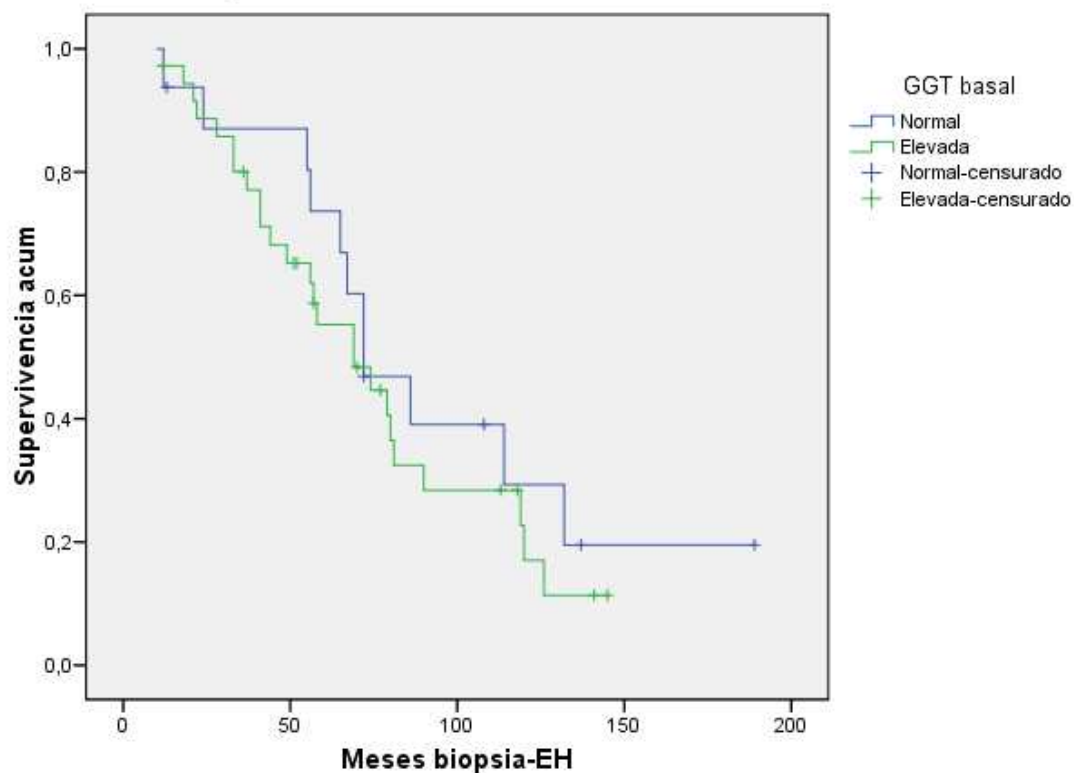


Tabla 103. Figura 103: Bilirrubina total basal

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Bilirrubina basal	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Normal	89,331	8,515	72,642	106,020	74,000	6,121	62,003	85,997
Elevada	44,914	13,993	17,488	72,341	41,000	13,088	15,348	66,652
Global	84,855	8,156	68,870	100,840	72,000	4,403	63,371	80,629

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,515	1	,034

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Bilirrubina total basal.

Evolución de la fibrosis hepática. Mejoría o estabilización de la fibrosis hepática en función de los niveles basales de bilirrubina

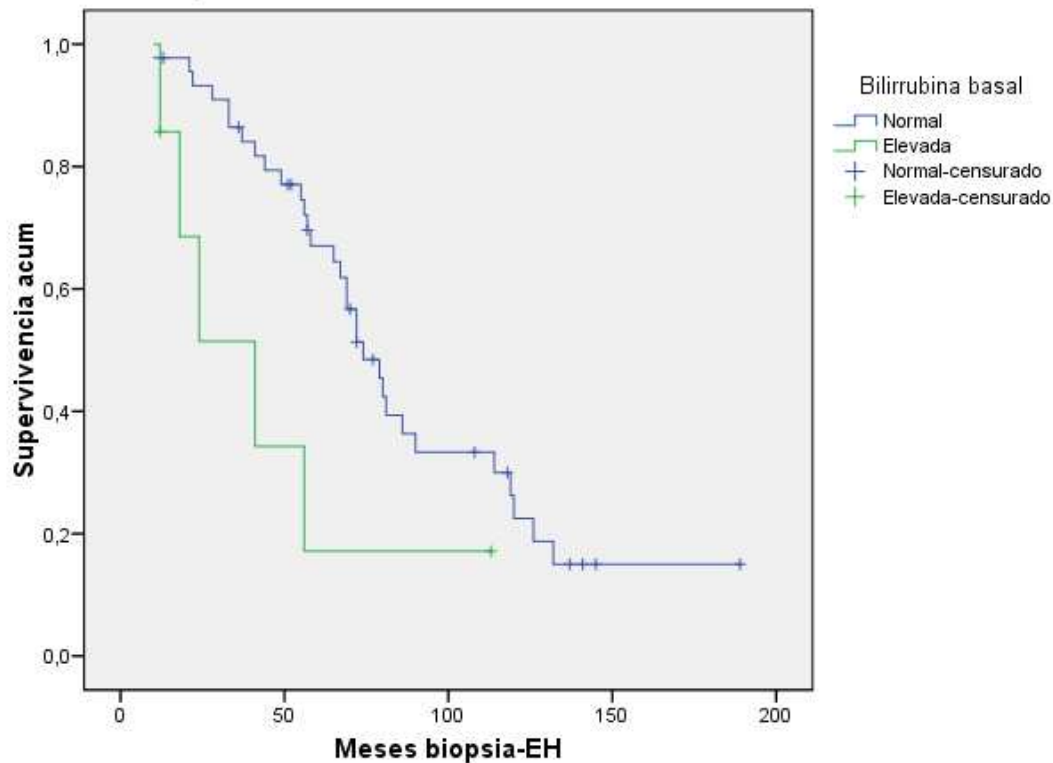


Tabla 104. Figura 104: Colesterol basal

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Colesterol basal	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite superior	Límite inferior	Límite superior		Límite superior	Límite inferior	Límite superior
Disminuido	23,667	8,838	6,344	40,989	18,000	4,899	8,398	27,602
Normal	90,113	10,025	70,463	109,762	74,000	8,194	57,939	90,061
Elevado	84,040	12,460	59,618	108,463	90,000	14,903	60,790	119,210
Global	85,536	8,307	69,254	101,817	72,000	6,094	60,055	83,945

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones por pares

	Colesterol basal	Disminuido		Normal		Elevado	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Disminuido			19,707	,000	7,214	,007
	Normal	19,707	,000			,014	,907
	Elevado	7,214	,007	,014	,907		

Evolución de la fibrosis hepática. Mejoría o estabilización de la fibrosis hepática en función de los niveles basales de colesterol

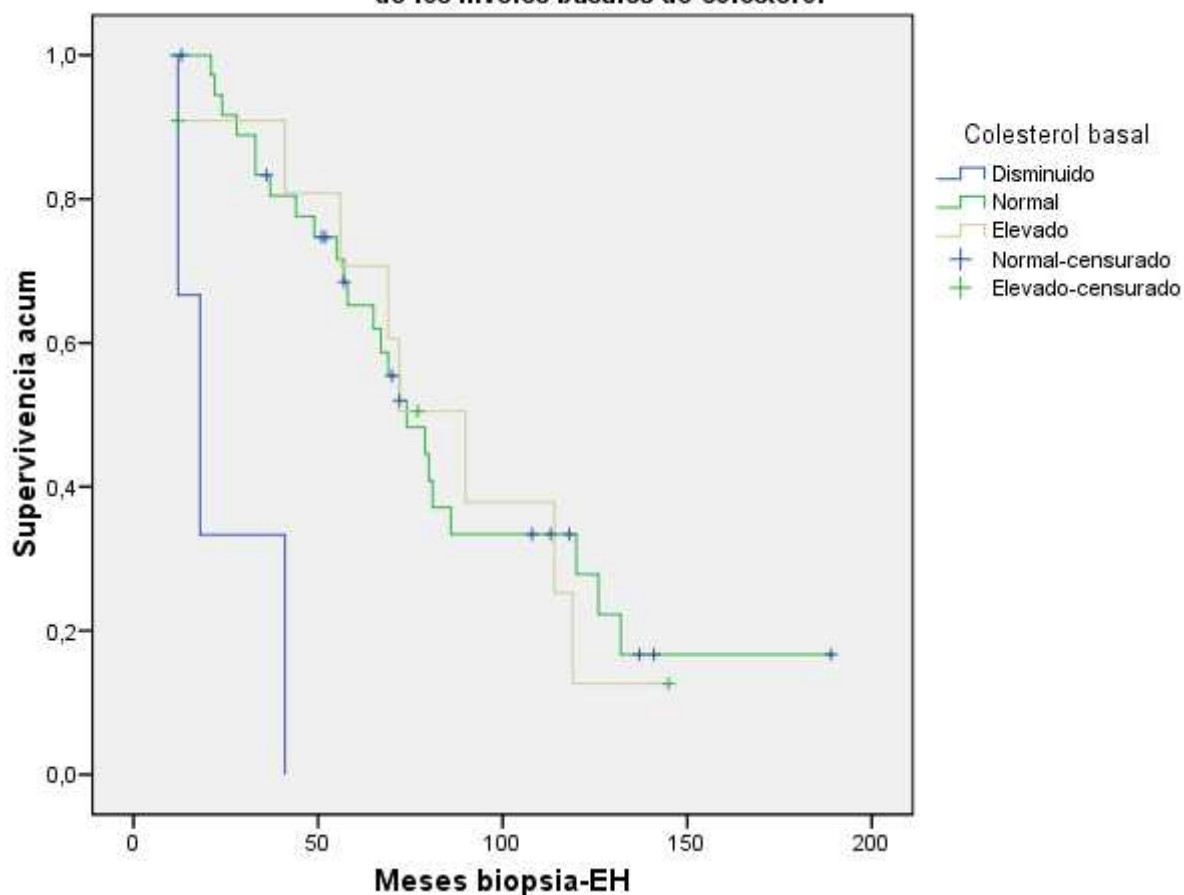


Tabla 105. Figura 105: Plaquetas basales

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Plaquetas basales	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
disminuidas	80,667	15,566	50,158	111,176	56,000	10,435	35,547	76,453
normal	83,267	8,540	66,527	100,006	74,000	6,562	61,139	86,861
Global	84,855	8,156	68,870	100,840	72,000	4,403	63,371	80,629

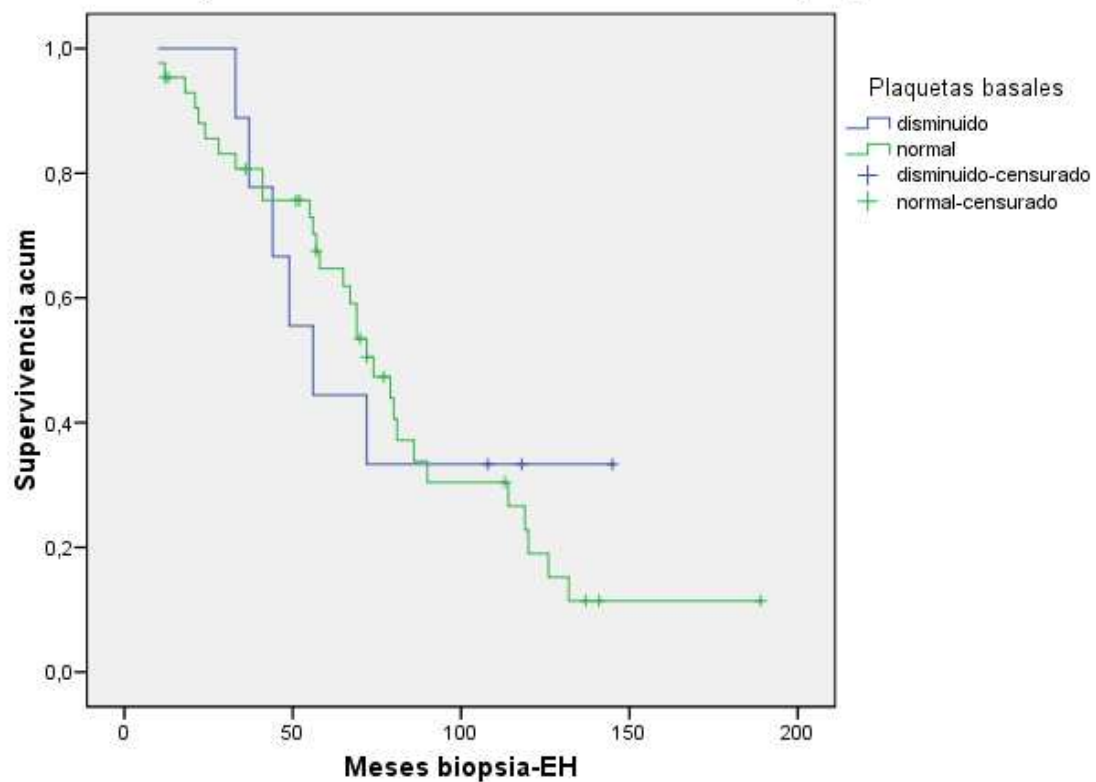
a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,029	1	,864

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Plaquetas basales.

Evolución de la fibrosis hepática. Mejoría o estabilización de la fibrosis hepática en función de los niveles basales de plaquetas



BIBLIOGRAFÍA

8. Bibliografía

1. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345(1): 41-52.
2. Lopez-Velez R, Huerga H, Turrientes MC. Infectious diseases in immigrants from the perspective of a tropical medicine referral unit. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69(1): 115-21.
3. Sacristan B, Gastanares MI, Elena A, Sacristan M, Barcenilla J, Garcia JC, et al. [Seroepidemiologic study of hepatitis C virus infection in a general population from the region of La Rioja, Spain]. *Med Clin (Barc)* 1996; 107(9): 331-5.
4. Riestra S, Fernandez E, Leiva P, Garcia S, Ocio G, Rodrigo L. Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of northern Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(5): 477-81.
5. Chimeno MM, Chocarro A, Brezmes P, Ochoa C, Perez J. [Seroprevalence of hepatitis C virus in the general population]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20(2): 64-7.
6. Esteban J, Gimeno C, Aragones A, Barril J, Pellin Mde L. [Prevalence of infection by HIV and hepatitis C virus in a cohort of patients on methadone treatment]. *Med Clin (Barc)* 2003; 120(20): 765-7.
7. Ray Kim W. Global epidemiology and burden of hepatitis C. *Microbes Infect* 2002; 4(12): 1219-25.
8. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med* 1992; 327(27): 1899-905.

9. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330(11): 744-50.
10. Legler TJ, Riggert J, Simson G, Wolf C, Humpe A, Munzel U, et al. Testing of individual blood donations for HCV RNA reduces the residual risk of transfusion-transmitted HCV infection. *Transfusion* 2000; 40(10): 1192-7.
11. Beld M, Sentjens R, Rebers S, Weel J, Wertheim-van Dillen P, Sol C, et al. Detection and quantitation of hepatitis C virus RNA in feces of chronically infected individuals. *J Clin Microbiol* 2000; 38(9): 3442-4.
12. Hernandez ME, Bruguera M, Puyuelo T, Barrera JM, Sanchez Tapias JM, Rodes J. Risk of needle-stick injuries in the transmission of hepatitis C virus in hospital personnel. *J Hepatol* 1992; 16(1-2): 56-8.
13. Friedman SL. Liver fibrosis -- from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38 Suppl 1(S38-53).
14. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112(2): 463-72.
15. El-Serag HB, Mason AC. Risk factors for the rising rates of primary liver cancer in the United States. *Arch Intern Med* 2000; 160(21): 3227-30.
16. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38(6): 1449-57.
17. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115(2): 209-18.
18. Marra F. Hepatic stellate cells and the regulation of liver inflammation. *J Hepatol* 1999; 31(6): 1120-30.

19. Issa R, Williams E, Trim N, Kendall T, Arthur MJ, Reichen J, et al. Apoptosis of hepatic stellate cells: involvement in resolution of biliary fibrosis and regulation by soluble growth factors. *Gut* 2001; 48(4): 548-57.
20. Wright M, Main J, Thomas HC. Treatment of chronic viral hepatitis. *Antivir Chem Chemother* 2001; 12(4): 201-12.
21. Benyon RC, Arthur MJ. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; 21(3): 373-84.
22. Smart DE, Vincent KJ, Arthur MJ, Eickelberg O, Castellazzi M, Mann J, et al. JunD regulates transcription of the tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and interleukin-6 genes in activated hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 2001; 276(26): 24414-21.
23. Trim JE, Samra SK, Arthur MJ, Wright MC, McAulay M, Beri R, et al. Upstream tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) element-1, a novel and essential regulatory DNA motif in the human TIMP-1 gene promoter, directly interacts with a 30-kDa nuclear protein. *J Biol Chem* 2000; 275(9): 6657-63.
24. Camma C, Giunta M, Linea C, Pagliaro L. The effect of interferon on the liver in chronic hepatitis C: a quantitative evaluation of histology by meta-analysis. *J Hepatol* 1997; 26(6): 1187-99.
25. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1(5): 431-5.
26. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 1991; 13(3): 372-4.

27. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994; 20(1 Pt 1): 15-20.
28. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24(2): 289-93.
29. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 23(6): 1334-40.
30. Poynard T, McHutchison J, Davis GL, Esteban-Mur R, Goodman Z, Bedossa P, et al. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32(5): 1131-7.
31. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122(5): 1303-13.
32. Arthur MJ. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122(5): 1525-8.
33. Metwally MA, Zein CO, Zein NN. Regression of hepatic fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C treated with interferon-based therapy. *Gastroenterology* 2003; 124(5): 1561.
34. Chander G, Sulkowski MS, Jenckes MW, Torbenson MS, Herlong HF, Bass EB, et al. Treatment of chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology* 2002; 36(5 Suppl 1): S135-44.

35. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. NIH Consens State Sci Statements 2002; 19(3): 1-46.
36. Alberti A, Chemello L, Noventa F, Cavalletto L, De Salvo G. Therapy of hepatitis C: re-treatment with alpha interferon. Hepatology 1997; 26(3 Suppl 1): 137S-142S.
37. Bonkovsky HL. Therapy of hepatitis C: other options. Hepatology 1997; 26(3 Suppl 1): 143S-151S.
38. Cornberg M, Hadem J, Herrmann E, Schuppert F, Schmidt HH, Reiser M, et al. Treatment with daily consensus interferon (CIFN) plus ribavirin in non-responder patients with chronic hepatitis C: a randomized open-label pilot study. J Hepatol 2006; 44(2): 291-301.
39. Chemello L, Cavalletto L, Donada C, Bonetti P, Casarin P, Urban F, et al. Efficacy of a second cycle of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 1997; 113(5): 1654-9.
40. Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud C. Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. Bmj 2001; 323(7322): 1151-5.
41. Min AD, Jones JL, Esposito S, Lebovics E, Jacobson IM, Klion FM, et al. Efficacy of high-dose interferon in combination with ribavirin in patients with chronic hepatitis C resistant to interferon alone. Am J Gastroenterol 2001; 96(4): 1143-9.
42. Lee WM, Dienstag JL, Lindsay KL, Lok AS, Bonkovsky HL, Shiffman ML, et al. Evolution of the HALT-C Trial: pegylated interferon as maintenance therapy for chronic hepatitis C in previous interferon nonresponders. Control Clin Trials 2004; 25(5): 472-92.

43. Jensen DM, Marcellin P. Rationale and design of the REPEAT study: a phase III, randomized, clinical trial of peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in non-responders to peginterferon alfa-2b (12 kDa) plus ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(9): 899-904.
44. Maynard M, Pradat P, Bailly F, Rozier F, Nemoz C, Si Ahmed SN, et al. Amantadine triple therapy for non-responder hepatitis C patients. Clues for controversies (ANRS HC 03 BITRI). *J Hepatol* 2006; 44(3): 484-90.
45. Poo JL, Sanchez-Avila F, Kershenovich D, Garcia-Samper X, Gongora J, Uribe M. Triple combination of thymalfasin, peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior interferon and ribavirin treatment: 24-week interim results of a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(12): S79-81.
46. Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, et al. Rapid loss of hepatitis C virus genotype 1b from serum in patients receiving a triple treatment with telaprevir (MP-424), pegylated interferon and ribavirin for 12 weeks. *Hepatol Res* 2009.
47. Adiwijaya BS, Hare B, Caron PR, Randle JC, Neumann AU, Reesink HW, et al. Rapid decrease of wild-type hepatitis C virus on telaprevir treatment. *Antivir Ther* 2009; 14(4): 591-5.
48. Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009; 360(18): 1839-50.
49. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360(18): 1827-38.

50. Susser S, Welsch C, Wang Y, Zettler M, Domingues FS, Karey U, et al. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology* 2009; 50(6): 1709-18.
51. Shiffman ML, Hofmann CM, Contos MJ, Luketic VA, Sanyal AJ, Sterling RK, et al. A randomized, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia. *Gastroenterology* 1999; 117(5): 1164-72.
52. Shiffman ML, Hofmann CM, Thompson EB, Ferreira-Gonzalez A, Contos MJ, Koshy A, et al. Relationship between biochemical, virological, and histological response during interferon treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26(3): 780-5.
53. Camma C, Di Bona D, Schepis F, Heathcote EJ, Zeuzem S, Pockros PJ, et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology* 2004; 39(2): 333-42.
54. Camma C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001; 34(4): 593-602.
55. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344(7): 495-500.
56. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986; 2(2): 165-73.
57. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1990; 99(5): 1396-400.

58. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22(6): 696-9.
59. Rozario R, Ramakrishna B. Histopathological study of chronic hepatitis B and C: a comparison of two scoring systems. *J Hepatol* 2003; 38(2): 223-9.
60. Bonny C, Rayssiguier R, Ughetto S, Aublet-Cuvelier B, Baranger J, Blanchet G, et al. [Medical practices and expectations of general practitioners in relation to hepatitis C virus infection in the Auvergne region]. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27(11): 1021-5.
61. Wong JB, Koff RS. Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000; 133(9): 665-75.
62. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(10): 2614-8.
63. Siddique I, El-Naga HA, Madda JP, Memon A, Hasan F. Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38(4): 427-32.
64. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003; 39(2): 239-44.
65. Brunetti E, Silini E, Pistorio A, Cavallero A, Marangio A, Bruno R, et al. Coarse vs. fine needle aspiration biopsy for the assessment of diffuse liver disease from hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *J Hepatol* 2004; 40(3): 501-6.

66. Rousselet MC, Michalak S, Dupre F, Croue A, Bedossa P, Saint-Andre JP, et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology* 2005; 41(2): 257-64.
67. Petz D, Klauck S, Rohl FW, Malfertheiner P, Roessner A, Rocken C. Feasibility of histological grading and staging of chronic viral hepatitis using specimens obtained by thin-needle biopsy. *Virchows Arch* 2003; 442(3): 238-44.
68. McHutchison JG, Blatt LM, de Medina M, Craig JR, Conrad A, Schiff ER, et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(8): 945-51.
69. Murawaki Y, Ikuta Y, Okamoto K, Koda M, Kawasaki H. Diagnostic value of serum markers of connective tissue turnover for predicting histological staging and grading in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2001; 36(6): 399-406.
70. Halfon P, Bourliere M, Penaranda G, Deydier R, Renou C, Botta-Fridlund D, et al. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. *Comp Hepatol* 2005; 4(6).
71. Pares A, Deulofeu R, Gimenez A, Caballeria L, Bruguera M, Caballeria J, et al. Serum hyaluronate reflects hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease and is useful as a marker of fibrosis. *Hepatology* 1996; 24(6): 1399-403.
72. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, Li D, Satomura S, Lindor K. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005; 25(4): 779-86.

73. Naveau S, Raynard B, Ratziau V, Abella A, Imbert-Bismut F, Messous D, et al. Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(2): 167-74.
74. Santos VN, Leite-Mor MM, Kondo M, Martins JR, Nader H, Lanzoni VP, et al. Serum laminin, type IV collagen and hyaluronan as fibrosis markers in non-alcoholic fatty liver disease. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38(5): 747-53.
75. Montazeri G, Estakhri A, Mohamadnejad M, Nouri N, Montazeri F, Mohammadkani A, et al. Serum hyaluronate as a non-invasive marker of hepatic fibrosis and inflammation in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *BMC Gastroenterol* 2005; 5(32).
76. Walsh KM, Fletcher A, MacSween RN, Morris AJ. Basement membrane peptides as markers of liver disease in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000; 32(2): 325-30.
77. Tran A, Benzaken S, Saint-Paul MC, Guzman-Granier E, Hastier P, Pradier C, et al. Chondrex (YKL-40), a potential new serum fibrosis marker in patients with alcoholic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12(9): 989-93.
78. Saitou Y, Shiraki K, Yamanaka Y, Yamaguchi Y, Kawakita T, Yamamoto N, et al. Noninvasive estimation of liver fibrosis and response to interferon therapy by a serum fibrogenesis marker, YKL-40, in patients with HCV-associated liver disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11(4): 476-81.
79. Sakugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K, Yamashiro T, Maeshiro T, Miyagi S, et al. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11(2): 255-9.

80. Murawaki Y, Koda M, Okamoto K, Mimura K, Kawasaki H. Diagnostic value of serum type IV collagen test in comparison with platelet count for predicting the fibrotic stage in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16(7): 777-81.
81. Guechot J, Laudat A, Loria A, Serfaty L, Poupon R, Giboudeau J. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. *Clin Chem* 1996; 42(4): 558-63.
82. Boeker KH, Haberkorn CI, Michels D, Flemming P, Manns MP, Lichtinghagen R. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chim Acta* 2002; 316(1-2): 71-81.
83. Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hezode C, Oh E, Smith KM, et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004; 41(6): 935-42.
84. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(6): 1160-74.
85. Sebastiani G, Alberti A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World J Gastroenterol* 2006; 12(23): 3682-94.
86. Leroy V, Monier F, Bottari S, Trocme C, Sturm N, Hilleret MN, et al. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C:

comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(2): 271-9.

87. Giannini E, Risso D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F, et al. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 2003; 163(2): 218-24.

88. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38(2): 518-26.

89. Macias J, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, Merino D, Cano P, Mira JA, et al. Prediction of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients by simple non-invasive indexes. *Gut* 2006; 55(3): 409-14.

90. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36(4 Pt 1): 986-92.

91. Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40(7): 867-72.

92. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357(9262): 1069-75.

93. Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F, Thibault V, Bochet M, Charlotte F, et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *Aids* 2003; 17(5): 721-5.
94. Myers RP, De Torres M, Imbert-Bismut F, Ratziu V, Charlotte F, Poynard T. Biochemical markers of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a comparison with prothrombin time, platelet count, and age-platelet index. *Dig Dis Sci* 2003; 48(1): 146-53.
95. Sud A, Hui JM, Farrell GC, Bandara P, Kench JG, Fung C, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology* 2004; 39(5): 1239-47.
96. Callewaert N, Van Vlierberghe H, Van Hecke A, Laroy W, Delanghe J, Contreras R. Noninvasive diagnosis of liver cirrhosis using DNA sequencer-based total serum protein glycomics. *Nat Med* 2004; 10(4): 429-34.
97. Poynard T, Imbert-Bismut F, Ratziu V, Chevret S, Jardel C, Moussalli J, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus: longitudinal validation in a randomized trial. *J Viral Hepat* 2002; 9(2): 128-33.
98. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Myers RP, Albrecht J. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology* 2003; 38(2): 481-92.
99. Lichtinghagen R, Bahr MJ. Noninvasive diagnosis of fibrosis in chronic liver disease. *Expert Rev Mol Diagn* 2004; 4(5): 715-26.
100. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44(3): 462-74.

101. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zuccoli E, Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection--analysis of 300 cases. *Radiology* 2003; 227(1): 89-94.
102. Colli A, Cocciolo M, Riva C, Martinez E, Prisco A, Pirola M, et al. Abnormalities of Doppler waveform of the hepatic veins in patients with chronic liver disease: correlation with histologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162(4): 833-7.
103. Mathiesen UL, Franzen LE, Aselius H, Resjo M, Jacobsson L, Foberg U, et al. Increased liver echogenicity at ultrasound examination reflects degree of steatosis but not of fibrosis in asymptomatic patients with mild/moderate abnormalities of liver transaminases. *Dig Liver Dis* 2002; 34(7): 516-22.
104. Lu LG, Zeng MD, Wan MB, Li CZ, Mao YM, Li JQ, et al. Grading and staging of hepatic fibrosis, and its relationship with noninvasive diagnostic parameters. *World J Gastroenterol* 2003; 9(11): 2574-8.
105. Saygili OB, Tarhan NC, Yildirim T, Serin E, Ozer B, Agildere AM. Value of computed tomography and magnetic resonance imaging for assessing severity of liver cirrhosis secondary to viral hepatitis. *Eur J Radiol* 2005; 54(3): 400-7.
106. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29(12): 1705-13.
107. Muthupillai R, Ehman RL. Magnetic resonance elastography. *Nat Med* 1996; 2(5): 601-3.
108. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Manduca A, Grimm RC, Rossman PJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(10): 1207-1213 e2.

109. Rouviere O, Yin M, Dresner MA, Rossman PJ, Burgart LJ, Fidler JL, et al. MR elastography of the liver: preliminary results. *Radiology* 2006; 240(2): 440-8.
110. Huwart L, Peeters F, Sinkus R, Annet L, Salameh N, ter Beek LC, et al. Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography. *NMR Biomed* 2006; 19(2): 173-9.
111. Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Ziol M, Beaugrand M, et al. Features associated with success rate and performance of fibroscan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: A prospective study of 935 patients. *J Hepatol* 2007; 46(4): 628-34.
112. Foucher J, Castera L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18(4): 411-2.
113. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007.
114. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41(1): 48-54.
115. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128(2): 343-50.

116. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006; 55(3): 403-8.
117. Gomez-Dominguez E, Mendoza J, Rubio S, Moreno-Monteagudo JA, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(3): 513-8.
118. Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006; 44(6): 1511-7.
119. Colletta C, Smirne C, Fabris C, Toniutto P, Rapetti R, Minisini R, et al. Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatology* 2005; 42(4): 838-45.
120. Castera L, Foucher J, Bertet J, Couzigou P, de Ledinghen V. FibroScan and FibroTest to assess liver fibrosis in HCV with normal aminotransferases. *Hepatology* 2006; 43(2): 373-4; author reply 375-6.
121. Moreno-Otero R, Trapero-Marugan M, Mendoza J. Liver fibrosis assessment by transient elastography in hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase. *Gut* 2006; 55(7): 1055-6.
122. de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Ziol M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41(2): 175-9.
123. Barreiro P, Martin-Carbonero L, Nunez M, Rivas P, Morente A, Simarro N, et al. Predictors of liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C

virus (HCV) infection: assessment using transient elastometry and the role of HCV genotype 3. *Clin Infect Dis* 2006; 42(7): 1032-9.

124. Kazemi F, Kettaneh A, N'Kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006; 45(2): 230-5.

125. Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilabert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12(12): 1791-8.

126. Lim JK, Groszmann RJ. Transient elastography for diagnosis of portal hypertension in liver cirrhosis: is there still a role for hepatic venous pressure gradient measurement? *Hepatology* 2007; 45(5): 1087-90.

127. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009; 49(6): 1954-61.

128. Gomez-Dominguez E, Mendoza J, Garcia-Buey L, Trapero M, Gisbert JP, Jones EA, et al. Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(5): 441-7.

129. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006; 43(5): 1118-24.

130. Berends MA, Snoek J, de Jong EM, Van Krieken JH, de Knecht RJ, van Oijen MG, et al. Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver

fibrosis in psoriasis patients: Fibrotest predicts the presence and Fibroscan predicts the absence of significant liver fibrosis. *Liver Int* 2007; 27(5): 639-45.

131. Laharie D, Zerbib F, Adhoute X, Boue-Lahorgue X, Foucher J, Castera L, et al. Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography (FibroScan) and non-invasive methods in Crohn's disease patients treated with methotrexate. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(11): 1621-8.

132. Masaki N, Imamura M, Kikuchi Y, Oka S. Usefulness of elastometry in evaluating the extents of liver fibrosis in hemophiliacs coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Hepatol Res* 2006; 35(2): 135-9.

133. Posthouwer D, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K, KJ VANE, RJ DEK. Significant liver damage in patients with bleeding disorders and chronic hepatitis C: non-invasive assessment of liver fibrosis using transient elastography. *J Thromb Haemost* 2007; 5(1): 25-30.

134. Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007; 14(5): 360-9.

135. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134(4): 960-74.

136. Stebbing J, Farouk L, Panos G, Anderson M, Jiao LR, Mandalia S, et al. A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. *J Clin Gastroenterol*; 44(3): 214-9.

137. Shaheen AA, Myers RP. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of fibrosis marker panels in patients with HIV/hepatitis C coinfection. *HIV Clin Trials* 2008; 9(1): 43-51.

138. Shaheen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(11): 2589-600.
139. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988; 240(4857): 1285-93.
140. Takeda T, Yasuda T, Nakayama Y, Nakaya M, Kimura M, Yamashita M, et al. Usefulness of noninvasive transient elastography for assessment of liver fibrosis stage in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006; 12(48): 7768-73.
141. Kawamoto M, Mizuguchi T, Katsuramaki T, Nagayama M, Oshima H, Kawasaki H, et al. Assessment of liver fibrosis by a noninvasive method of transient elastography and biochemical markers. *World J Gastroenterol* 2006; 12(27): 4325-30.
142. Mendoza J, Gomez-Dominguez E, Moreno-Otero R. [Transient elastography (Fibroscan), a new non-invasive method to evaluate hepatic fibrosis]. *Med Clin (Barc)* 2006; 126(6): 220-2.
143. Poynard T, Ingiliz P, Elkrief L, Munteanu M, Lebray P, Morra R, et al. Concordance in a world without a gold standard: a new non-invasive methodology for improving accuracy of fibrosis markers. *PLoS One* 2008; 3(12): e3857.
144. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39(4): 1147-71.
145. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343(23): 1666-72.

146. Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, et al. Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2007; 79(8): 1095-102.
147. Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, et al. Interferon-induced prolonged biochemical response reduces hepatocarcinogenesis in hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2007; 79(10): 1485-90.
148. Mallat A, Preaux AM, Blazejewski S, Rosenbaum J, Dhumeaux D, Mavrier P. Interferon alfa and gamma inhibit proliferation and collagen synthesis of human Ito cells in culture. *Hepatology* 1995; 21(4): 1003-10.
149. Knittel T, Muller L, Saile B, Ramadori G. Effect of tumour necrosis factor-alpha on proliferation, activation and protein synthesis of rat hepatic stellate cells. *J Hepatol* 1997; 27(6): 1067-80.
150. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000; 132(7): 517-24.
151. Sobesky R, Mathurin P, Charlotte F, Moussalli J, Olivi M, Vidaud M, et al. Modeling the impact of interferon alfa treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C: a dynamic view. The Multivirc Group. *Gastroenterology* 1999; 116(2): 378-86.
152. Everson GT, Balart L, Lee SS, Reindollar RW, Shiffman ML, Minuk GY, et al. Histological benefits of virological response to peginterferon alfa-2a monotherapy in patients with hepatitis C and advanced fibrosis or compensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(7): 542-51.

153. Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008; 48(4): 606-13.
154. Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Maeda S, Hayashi J. The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *Antiviral Res* 2009; 83(2): 127-34.
155. Testino G, Sumberaz A, Ancarani AO, Borro P, Ravetti G, Ansaldi F, et al. Influence of body mass index, cholesterol, triglycerides and steatosis on pegylated interferon alfa-2a and ribavirin treatment for recurrent hepatitis C in patients transplanted for HCV and alcoholic cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2009; 56(90): 501-3.
156. Reddy KR, Govindarajan S, Marcellin P, Bernstein D, Dienstag JL, Bodenheimer H, Jr., et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C: baseline host and viral characteristics and influence on response to therapy with peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *J Viral Hepat* 2008; 15(2): 129-36.
157. Soresi M, Tripi S, Franco V, Giannitrapani L, Alessandri A, Rappa F, et al. Impact of liver steatosis on the antiviral response in the hepatitis C virus-associated chronic hepatitis. *Liver Int* 2006; 26(9): 1119-25.
158. Petta S, Camma C, Scazzone C, Tripodo C, Di Marco V, Bono A, et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009.
159. Vergniol J, Foucher J, Castera L, Bernard PH, Tournan R, Terrebonne E, et al. Changes of non-invasive markers and FibroScan values during HCV treatment. *J Viral Hepat* 2009; 16(2): 132-40.

160. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Eversom GT et al. Prolonged antiviral therapy with peginterferon to prevent complications of advanced liver disease associated with hepatitis C: results of the Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis (HALT-C) trial. *Hepatology* 2007; 46: 290A.

ANEXO 2: PUBLICACIONES

RELACIONADAS

9. Anexo 2. Publicaciones relacionadas

9.1 Artículos en revistas

1. Aliment Pharmacol Ther. 2008 Mar 1;27(5):441-7

Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis.

Gómez-Domínguez E, Mendoza J, García-Buey L, Trapero M, Gisbert JP, Jones EA, Moreno-Otero R.

2. Aliment Pharmacol Ther. 2006 Aug 1;24(3):513-8.

Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease.

Gómez-Domínguez E, Mendoza J, Rubio S, Moreno-Monteagudo JA, García-Buey L, Moreno-Otero R.

3. Med Clin (Barc). 2006 Feb 18;126(6):220-2.

[Transient elastography (Fibroscan), a new non-invasive method to evaluate hepatic fibrosis]

Mendoza J, Gómez-Domínguez E, Moreno-Otero R.

4. Gut. 2006 Jul;55(7):1055-6.

Liver fibrosis assessment by transient elastography in hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase.

Moreno-Otero R, Trapero-Marugan M, Mendoza J.

9.2 Comunicaciones a congresos

9.2.1 Comunicaciones Orales

1. Mendoza J, Gómez-Domínguez E, Moreno-Monteagudo JA, Rubio S, Salcedo X, García-Buey L, Aboy A y Moreno-Otero R. Evaluación de la fibrosis hepática por elastografía de transición (Fibroscan®) en pacientes con enfermedad hepática crónica. **XXI Congreso nacional de la asociación para el estudio del hígado. Madrid. Febrero 2006**

2. Gómez-Domínguez E, Mendoza J, Moreno-Monteagudo JA, Rubio S, Salcedo X, García-Buey L, Aboy A y Moreno-Otero R. Transient Elastography: an alternative to liver biopsy. Comunicación galardonada con una “travel grant”. **13th United European Gastroenterology Week. Copenhagen. Noviembre 2005.**

9.2.2 Comunicaciones en formato póster

1. Mendoza-Jiménez J, Moreno-Monteagudo JA, Trapero-Marugán M, García Buey I, Borque MJ y Moreno-Otero R. Utilidad del tratamiento con Interferon pegilado más Ribavirina en pacientes con hepatitis crónica C no respondedores a tratamientos previos. **XXI Congreso nacional de la asociación para el estudio del hígado. Madrid. Febrero 2006**

2. Trapero Marugán M, Mendoza J, Moreno-Monteagudo JA, García-Buey L, Salcedo-Mora X, Moreno-Otero R. Análisis preliminar de la Elastografía de transición (Fibroscan®) en pacientes con infección crónica por VHC y

transaminasas normales. **XXI Congreso nacional de la asociación para el estudio del hígado. Madrid. Febrero 2006**

3. Gómez-Dominguez E, Mendoza J, Moreno-Monteagudo JA, Rubio S y Moreno-Otero R. Medición de la fibrosis hepática mediante elastografía de transición en pacientes con hepatopatía crónica, una alternativa a la biopsia hepática. **LXIV Congreso anual de la Sociedad Española de Patología digestiva. Madrid, Junio 2005**